

Aus dem Institut für Physiologie und Pathophysiologie
des Fachbereichs Medizin
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Dominik Oliver

Numerische Implementierung neuronaler Diversität im Hinblick auf ein realitätsnäheres ComputermodeLL für Forschung und Lehre

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinwissenschaften

dem Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von

Aubin Gayel Tchaptchet Tchoungang

aus Yaoundé

Marburg, 2019

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 14.01.2019

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: PD. Dr. Hans Albert Braun

Korreferent: Prof. Dr. Andreas Jansen

Wer seine Arbeit nachlässig tut, ist genauso schlimm wie einer, der alles zerstört

Wer lernen will, lässt sich gern zurechtweisen

Sprüche 18:9,12:1

Dayan, Letizia, Benedetta, Joelle und meiner ganzen großen Familie gewidmet

Zusammenfassung

Es war das Ziel dieser Arbeit ein mathematisches Modell eines Neurons zu erstellen, dessen Struktur es erlaubt, der physiologischen Diversität von Neuronen Rechnung zu tragen und diese in möglichst realitätsnahe Computermodelle von Einzelneuronen aber auch von neuronalen Netzen umzusetzen. Ausgangspunkt war, diesem Mechanismen-basierten Ansatz entsprechend, das von Hodgkin und Huxley schon 1952 publizierte Modell zur neuronalen Erregung auf der Grundlage von potential- und zeitabhängigen Ionenströmen.

Für diese Untersuchungen wurde allerdings eine vereinfachte und auf die heutigen Erfordernisse der elektrophysiologischen Messtechnik angepasste Form verwendet. Deren Vergleichbarkeit mit dem Originalmodell ist im Detail dokumentiert und ein vor allem für experimentelle Physiologen wichtiger Vorteil ist herausgearbeitet (3.1). Dieser besteht darin, dass die Ergebnisse experimenteller Messungen direkt den Modellparameter zuzuordnen sind. Dazu musste auch das ansonsten auf 1 cm^2 Membranfläche bezogene Einheitsneuron solcher Computermodelle auf realitätsgerechte Neuronengrößen herunter gebrochen werden (3.2). Außerdem wurde das Modell, ebenfalls im Sinn der praktischen Nutzbarkeit, durch physiologisch und klinisch wichtige Parameter wie Ionenkonzentrationen und separate Leckleitfähigkeiten erweitert (3.3). Mit diesen Anpassungen der Modellstruktur an experimentell messbare Größen wurde auch die Grundlage geschaffen, um die unterschiedlichen Modellparameter im Hinblick auf eine physiologisch plausible Diversität der Neurone zu randomisieren.

Das hier vorgestellte Basismodell hat, wie das ursprüngliche Hodgkin-Huxley Modell, vier einfache Differentialgleichungen erster Ordnung. Neben den vier Variablen besitzt das Modell eine Vielzahl von insgesamt 18 Parameter. Die meisten dieser Parameter, insbesondere auch die hier neu eingeführten, repräsentieren zwar physiologisch und messtechnisch wichtige Kenngrößen, gehen aber meist nur indirekt, d.h. in Kombination mit anderen Parametern, in die Modellberechnungen ein. So setzt sich beispielsweise die Leckleitfähigkeit der Membran aus 2 verschiedenen Parametern zusammen und die spannungsabhängigen Ströme ergeben sich, trotz Vereinfachung, noch immer aus jeweils drei unterschiedlichen Parametern, die in recht komplexer Form zusammenwirken.

Es erschien daher gerechtfertigt bei der Parameterrandomisierung die Vorteile einfacher Gleichverteilungen zu nutzen die unter anderem darin bestehen, dass die Verteilungsgrenzen klar definiert sind und physiologisch unsinnige Werte wie etwa negative Ionenkonzentrationen vermieden werden. Wie sich unter diesen Voraussetzungen trotz einfacher Gleichverteilungen physiologisch sinnvolle Verteilungsformen ergeben ist ausführlich beschrieben (3.4). Besonders hervorzuheben ist die

sich aus gleichverteilten Ionenkonzentrationen über die Nernst- Gleichung ergebende Verteilung der Gleichgewichtspotentiale, die näherungsweise einer Lognormal-Verteilung entspricht. Daraus lässt sich, wie in der Diskussion kurz umrissen, ein grundsätzlich neuer Ansatz zur numerischen Implementierung von Lognormalverteilungen und verschiedener anderer Verteilungsformen entwickeln. Für die vorliegende Arbeit konnte damit auf recht elegante Art das Problem der numerischen Implementierung lognormalverteilter Neuronengrößen gelöst werden.

Ein weiterer recht umfangreicher Teil dieser Arbeit befasst sich mit den Auswirkungen, die sich aus der Randomisierung bestimmter Parameter für die neuronale Erregbarkeit ergeben. Es hatte sich herausgestellt, dass etwa 80% der auf diese Art randomisierten Neurone ein stabiles Ruhepotential aufweisen, während die restlichen 20% spontan-aktive Schrittmacherzellen sind, d.h. aus ihren intrinsischen Eigenschaften Aktionspotentiale generieren. Dieses Verhältnis dürfte für viele Neuronen-Populationen ganz gut mit der Realität übereinstimmen. Die Veränderungen im Verhältnis spontan-aktiver zu stabilen Neuronen wurde daher als einfach zu fassendes Maß für veränderte Erregbarkeit durch Randomisierung bestimmter Membranparameter genommen. Wie zu erwarten zeigte einige Membranparameter einen besonders starken Einfluss auf die Erregbarkeit, wie etwa die Verschiebung des Na-Halbaktivierungspotentials. Aber es ist auch hierbei wiederum nicht so sehr der einzelne Parameter, sondern die Kombination von Parametern welche die Erregbarkeit bestimmt. So macht sich nicht nur die Position der Na⁺-Halbaktivierung, sondern mehr noch deren Abstand vom Gleichgewichtspotential bemerkbar.

Derartige Befunde sind auch in einige praktische Anwendungen eingeflossen, wie sie im der Diskussion noch kurz umrissen werden. Hierzu gehört das Lernprogramm SimNeuron aus der Virtual-Physiology Serie. Hier werden den Studierenden in virtuellen Current- und Voltage/Patch Clamp Laboren randomisierte Neurone zur Untersuchung zur Verfügung gestellt (4.1). Aus didaktischen Gründen sollten diese Neurone aber zunächst ein stabiles Ruhepotential haben, also keine Spontanaktivität aufweisen. Dies wurde durch die Einführung einiger Restriktionen bei der Randomisierung erreicht, die auf den Befunden dieser Arbeit beruhen.

Schließlich werden einige allerdings noch sehr vorläufige Ergebnisse zur Synchronisation neuronaler Netze vorgestellt, die aus eben solchen Neuronen mit randomisierten Parametern, einschließlich der Schrittmacherzellen, zusammengesetzt sind (4.2). Die gegenüber herkömmlichen Simulationen mit homogenen Netzwerken z.T. sehr überraschenden und eindrucksvollen Ergebnisse lassen weitere aufschlussreiche Einblicke in die Bedeutung neuronaler Diversität im Hinblick auf Aktivität neuronaler Netze erwarten. Mit einem entsprechenden Ausblick (4.3), auch bezüglich verschiedener Erweiterungen, wird die Arbeit abgeschlossen.

Summary

The aim of this work was to create a mathematical neuron model whose structure can take the physiological diversity into account, and can be converted, as close to the reality as possible, into computer models not only of single neuron but also of neuronal networks. Considering the mechanism-based approach, the starting point was the model published by Hodgkin and Huxley in 1952 on neuronal excitation based on potential- and time-dependent ion currents.

For these investigations, however, a simplified form adapted to the current requirements of electrophysiological measurement technology was used. Their comparability with the original model is documented in detail and an important advantage, especially for experimental physiologists, has been identified (3.1). This consists in the fact that the results of experimental measurements can be directly assigned to the model parameters. For this purpose, the unit neuron of such computer models, otherwise related to 1 cm² membrane area, also had to be broken down to realistic neuron sizes (3.2). In addition, the model was extended by physiologically and clinically important parameters such as ion concentrations and separate leakage conductivities (3.3), also in terms of practical usability. With these adaptations of the model structure to experimentally measurable quantities, the basis was also created to randomize the different model parameters regarding a physiologically plausible diversity of neurons.

The basic model presented here, like the original Hodgkin-Huxley model, has four simple first-order differential equations. In addition to the four variables, the model has 18 parameters. Most of these parameters, especially those newly introduced here, represent physiologically and metrologically important parameters, but are as usual only indirectly included in the model calculations, i.e. in combination with other parameters. For example, the leakage conductivity of the membrane is composed of two different parameters and the voltage-dependent ion currents still result, despite simplification, from three different parameters each, which interact in a rather complex form.

It therefore seemed justified to use the advantages of simple equal distributions in parameter randomization which consist among other things in the fact that the distribution limits are clearly defined and physiologically absurd values such as negative ion concentrations are avoided. How physiologically meaningful distribution forms result under these conditions despite simple equal distributions is described in detail (3.4). The distribution of the equilibrium potentials resulting from equally distributed ion concentrations via the Nernst equation, which corresponds approximately to a lognormal distribution, is particularly noteworthy. As briefly outlined in the discussion, a fundamentally new approach for the numerical implementation of lognormal distributions and various other forms of

distribution can be developed from this. The problem of the numerical implementation of lognormally distributed neuron sizes could thus be solved in a quite elegant way for the present work.

Another rather extensive part of this work deals with the effects of the randomization of certain parameters on neuronal excitability. It turned out that about 80% of the neurons randomized in this way have a stable resting potential, while the remaining 20% are spontaneously active pacemaker cells, i.e. generate action potentials from their intrinsic properties. For many neuron populations, this ratio should correspond quite well to reality. The changes in the ratio of spontaneously active to stable neurons were therefore taken as an easy-to-grasp measure for altered excitability by randomization of certain membrane parameters. As expected, some membrane parameters had a particularly strong influence on excitability, such as the shift of the Na^+ half-activation potential. But again, it is not so much the individual parameter but the combination of parameters that determines the excitability. Thus, not only the position of the Na^+ half-activation but even more its distance from the equilibrium potential becomes noticeable.

Such findings have also been incorporated into some practical applications, as they are briefly outlined in the discussion. This includes the SimNeuron learning program from the Virtual Physiology series. Here, randomized neurons are made available to students for examination in virtual current and voltage/patch clamp laboratories (4.1). For didactic reasons, however, these neurons should initially have a stable resting potential, i.e. show no spontaneous activity. This was achieved by introducing some restrictions on randomization based on the findings of this work.

Finally, some preliminary results on the synchronization of neuronal networks are presented, which are composed of neurons with randomized parameters, including pacemaker cells (4.2). The sometimes very surprising and impressive results compared to conventional simulations with homogeneous networks provide further insight into the importance of neuronal diversity regarding the neuronal network activity. The work is concluded with a corresponding outlook (4.3), also with regard to various extensions.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	III
1 Einleitung	1
2 Methoden	10
3 Ergebnisse	12
3.1 Modell Vereinfachung mit Anpassung an experimentelle Daten	14
3.1.1 Das Gleichungssystem von Hodgkin und Huxley	14
3.1.2 Vereinfachung des Hodgkin-Huxley Gleichungssystems in Bezug auf experimentelle Messungen	19
3.2 Vom Einheitsneuron zur realistischen Neuronengröße	25
3.3 Modellerweiterungen: Ionenkonzentrationen und Leckleitfähigkeiten	31
3.4 Neuronale Diversität	38
3.4.1 Ionenkonzentrationen und Gleichgewichtspotentiale	44
3.4.2 Passive Ströme	46
3.4.3 Spannungsabhängige Ionenströme	50
3.4.4 Neuronengröße bzw. Membrankapazität	59
3.5 Auswirkungen der Parameterrandomisierung auf die neuronale Erregbarkeit	66
3.5.1 Leckpotentiale und Leckleitfähigkeiten	68
3.5.2 Spannungsabhängige Ströme	71
3.5.3 Neuronengröße	77
3.5.4 Zusammenfassung der Randomisierungseffekte	81
4 Diskussion	84
4.1 SimNeuron	89
4.1.1 Maximalwerte der Leitfähigkeiten im Verhältnis zur Membranfläche/-kapazität	90

4.1.2	Halb- (In-)Aktivierungspotentiale spannungsabhängiger Ströme	92
4.1.3	Auswirkungen der Parameteranpassungen für das Lernprogramm SimNeuron	93
4.2	Synchronisation neuronaler Netze	95
4.3	Ausblick	101
	Referenzen	105
	Danksagung	113
	Verzeichnis der akademischen Lehrer	115
	Lebenslauf	117
	Ehrenwörtliche Erklärung	118

1 Einleitung

In dieser Arbeit geht es um die Erweiterung herkömmlicher Konzepte zur Simulation neuronaler Signalkodierung und Synchronisation. Bezugspunkt ist das schon Anfang der 50er Jahre des vergangenen Jahrhunderts von Hodgkin und Huxley beschriebene quantitative, mathematische Modell der Generierung und Weiterleitung neuronaler Erregung in Form von Aktionspotentialen auf der Grundlage von Membranströmen. Die damals von Hodgkin und Huxley entwickelte Modellstruktur gilt auch heute noch als diejenige, die den physiologischen Mechanismen am nächsten kommt. Sie hat sich in all ihren wesentlichen Ansätzen bewährt und ist nach wie vor das für sogenannte Mechanismen-basierte Simulationen gültig.

Hodgkin und Huxley mussten noch mit dem Taschenrechner Schritt für Schritt jeden einzelnen Punkt zur numerischen Darstellung ihres Differentialgleichungssystems mühsam berechnen. Nur wenige Wissenschaftler haben sich in den Folgejahren ebenfalls einer solchen Mühe unterzogen. Eine der herausstechenden Ausnahmen ist die Modellierung von Herz-Schrittmacherpotentialen von Denis Noble in den 60er Jahren, ebenfalls auf Grundlage der Hodgkin-Huxley Gleichungen (Noble, 1962).

Seit den Zeiten von Hodgkin und Huxley hat sich allerdings einiges verändert, insbesondere was die Techniken und Möglichkeiten numerischer Modellierung betrifft. Im allgemeinen Zug der Digitalisierung mit der Entwicklung immer leistungsfähigeren Computern und deren immer weiteren Verbreitung ist in den vergangenen Jahrzehnten auch die Zahl mathematischer Computer-Simulationen erheblich angestiegen. Es gibt wohl kaum mehr einen Bereich in Forschung, Entwicklung, Verwaltung und Ausbildung, in dem Computer-Simulationen nicht zu einem wichtigen Hilfsmittel geworden wären. Dieser Trend hat, mit etwas Verzögerung, auch den Bereich der Lebenswissenschaften erreicht, wo nun vermehrt, auch auf breiterer Ebene, Computersimulationen zum besseren Verständnis physiologischer Prozesse eingesetzt werden.

An dieser Entwicklung war auch die Arbeitsgruppe Neurodynamik am Physiologischen Institut in Marburg nicht unwesentlich beteiligt, z.B. in wichtiger Funktion innerhalb eines „EU Network of Excellence“ mit dem Titel „Biosimulation in Drug Development“ in den Jahren 2005 bis 2011. Es sollte versucht werden, die Planung der für die Medikamentenentwicklung notwendigen Experimente und klinischen Studien durch vorgeschaltete Computersimulationen zielgerichteter zu gestalten. Dadurch sollte sich auch die Anzahl der Experimente und klinischen Studien verringern lassen womit nicht nur den Versuchstieren sondern auch Patienten unnötiges und sinnloses Leiden erspart werden könnte -

bei gleichzeitiger Kostensenkung (Braun, 2005; Braun et al., 2005; Braun et al., 2007; Postnova et al., 2011a).

In diesem Projekt ging es um verschiedenste Organsysteme und unterschiedlichste Krankheitsbilder. Zu den großen Themengebieten gehörten neben neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen (Braun et al., 2005; Braun et al., 2007; Braun et al., 2008; Huber et al., 2002; Huber et al., 2004; Postnova et al., 2010b) mit Parkinson und Epilepsie bzw. manisch-depressiven Störungen auch Störungen des Schlaf-Wach-Zyklus (Postnova et al., 2009; Postnova et al., 2010b; Postnova et al., 2011b) und der Hormonsekretion, sowie einige der medizinisch besonders häufig auftretenden Krankheitsbilder vegetativer Systeme wie Diabetes, Herz-Kreislauf Erkrankungen und Krebs, einschließlich Untersuchungen zur Chronobiologie der Medikamentenwirkung.

Auch in einem anderen, noch früheren Projekt unserer Arbeitsgruppe aus den 90er Jahren wurden unter Leitung meines Betreuers, PD. Dr. Braun, verschiedene Organsysteme simuliert. Dabei handelte es sich um mathematische Nachbildungen von Experimenten wie sie ansonsten als Teil der Lehre von Studentinnen und Studenten an Tierpräparaten durchgeführt wurden, die aber in Marburg aufgrund massiver Proteste von Tierversuchsgegner aufgegeben werden mussten. In den daraufhin entwickelten Computerlaboren der „Virtual-Physiology“ Serie, derzeit wieder neu aufgelegt (www.virtual-physiology.com), ging es ebenfalls nicht nur um die Nervenregung (SimNerv und SimPatch bzw. SimNeuron), sondern auch um Kontraktionen der Skelettmuskulatur (SimMuscle) und verschiedener glattmuskulärer Präparate der Eingeweide und Blutgefäße (SimVessel) sowie des isolierten Herzen in der Langendorff Apparatur (SimHeart).

Desgleichen ist das Wahlpflichtfach für Marburger Medizinstudenten, dass ich zusammen mit meinem Betreuer, PD. Dr. Braun, durchführe, ebenfalls wieder auf Computersimulationen nicht nur neuronaler, sondern auch autonomer Funktionen ausgelegt, beispielsweise mit einem Einstieg zu Simulation des Glukose-Insulin Systems.

Auf der Grundlage dieser Vorarbeiten wurde auch das Konzept für diese Arbeit entwickelt. Ziel war die Entwicklung realitätsnaher Simulationen unter besonderer Berücksichtigung der natürlichen Variabilität physiologischer Systeme. Trotz des oben beschriebenen breiten Hintergrunds bezieht sich diese Studie aber zunächst wieder exemplarisch auf neuronale Modelle, die nach wie vor die überwiegende Zahl physiologischer Computersimulationen ausmachen. Auch wenn es nicht-neuronale Systeme sind, so geht es häufig doch wieder um erregbares Gewebe, wie bei den meisten Herzmodellen. Die Ursachen mögen wohl darin liegen, dass zumindest die Prinzipien neuronaler Erregung recht gut verstanden sind

und deren Gesetzmäßigkeiten sich auch gut in mathematischen Gleichungen umsetzen lassen. Es ergeben sich auch oft deutliche Bezügen zur Technik, wie sie sich auch in dem elektrischen Ersatzschaltbild der Nervenmembran abbilden. Die Sonderstellung neurobiologischer Computermodelle zeigt sich auch in deren besonderen Förderung, beispielsweise über die deutschen Bernstein Zentren (www.bernstein-network.de) oder das europäische Human Brain Projekt (www.humanbrainproject.eu).

Natürlich kann und will die hier vorgelegte Studie nicht mit den Ansätzen der in solchen Mammut-Projekten durchgeführten Simulationen in Konkurrenz treten. Sie kann allerdings einige für die alltägliche Arbeit nicht unwichtige Aspekte aufzeigen, die es beispielsweise auch den vielen experimentellen Physiologen einfacher machen, die bislang vor Computersimulationen zurück scheuen, eigene Simulationen zu entwerfen, in die sie ihre im Experiment gemessenen Daten direkt übernehmen und deren Auswirkungen überprüfen können.

Der grundlegende Ansatz von Hodgkin und Huxley ist im Prinzip sehr einfach und unmittelbar verständlich. Er besagt, dass jegliche zeitliche Veränderungen des elektrischen Potentials über die Zellmembran (dV/dt) durch die Summe der durch verschiedenen Typen von Ionenkanälen fließenden Ionenströme I bestimmt ist, die den durch die Doppel-Lipidschicht der Zelle gebildeten Membrankondensator C auf- oder entladen, was durch folgende Formel ausgedrückt wird:

$$C \cdot \frac{dV}{dt} = - \sum I$$

Auch die Ionenströme I gehorchen eigentlich dem Ohm'schen Gesetz $I = V/R$, allerdings mit einigen Besonderheiten, dass anstelle des Widerstands R in der Physiologie dessen Kehrwert, die Leifähigkeit $g = 1/R$ benutzt wird, woraus sich $I = g \cdot V$ ergibt, wobei sie noch keine so entscheidende Rolle spielt – auch wenn das kleingeschriebene g schon mal darauf hindeutet, dass es sich hierbei nicht um den aus der Technik bekannten Proportionalitätsfaktor handelt sondern um eine veränderbare Größe.

Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Ionenströme keineswegs zu Null werden, wenn die Membranspannung V zu Null wird, was entsprechend der Gleichung $I = g \cdot V$ der Fall sein müsste. Diese Gleichung ist also nicht korrekt - oder zumindest noch unvollständig. Dies liegt daran, dass als Nullpunkt der Ionenströme nicht wie üblich das Massepotential genommen werden kann. Das Potential, an dem die Ionenströme durch bestimmte Ionenkanäle zu Null werden ist das sog. Umkehrpotential, was deswegen Umkehrpotential genannt wird, weil sich dort dann auch die Stromrichtung umkehrt. Handelt es sich um Ionenströme durch selektive, d.h. nur für eine Ionenart durchlässige Kanäle,

entspricht das Umkehrpotential dem sog. Gleichgewichtspotential dieser Ionen. Dies ist das Potential, an dem sich die osmotischen Kräfte K_{os} und die elektrischen Kräfte K_{el} die Waage halten.

Die durch eine bestimmte Ionenart X aufgebauten osmotischen Kräfte $K_{os} = R \cdot T \cdot \ln [X_{in}]/[X_{out}]$ ergeben sich aus den unterschiedlicher Ionenkonzentrationen innerhalb und außerhalb der Zelle, $[X_{in}]$ und $[X_{out}]$, welche durch die Ionenpumpen aufrecht erhalten werden. R ist hier die universelle Gaskonstante und T die absolute Temperatur. Die elektrischen Kräfte $K_{el} = z \cdot F \cdot V$ entstehen aufgrund der Spannung V , welche durch die osmotisch bedingte Ionenverschiebung aufgebaut wird. F ist die Faraday Konstante und z ist die Ladungszahl.

Durch Gleichsetzung der osmotischen und elektrischen Kräfte $K_{os} = K_{el}$, mit Auflösung nach der Spannung V erhält man die Nernst-Gleichung:

$$V_x = \frac{R \cdot T}{z \cdot F} \cdot \ln \frac{[X_{in}]}{[X_{out}]}$$

Handelt es sich um einen unspezifischen Ionenkanal, der unterschiedliche Ionen X_1, X_2, \dots mit unterschiedlicher Leitfähigkeit g_{x1}, g_{x2}, \dots passieren lässt, so ergibt sich das Umkehrpotential nach

$$V_x = \frac{g_{x1} \cdot V_{x1} + g_{x2} \cdot V_{x2} + \dots}{g_{x1} + g_{x2} + \dots}$$

Auf jeden Fall muss in obiger Gleichung die auf null bezogenen Spannung V durch $V - V_x$ ersetzt werden woraus sich folgende Stromgleichung ergibt

$$I = g_x \cdot (V - V_x)$$

Die Differenz $V - V_x$ wird als „treibende Kraft“ bezeichnet. Sie wird bei $V = V_x$ zu Null.

Dies ist bislang nicht weiter als die Umsetzung allseits bekannter Beziehungen physiologischer Größen in einfachen Gleichungen, wie sie auch häufig in etwa anspruchsvolleren Physiologie Lehrbüchern zu finden sind. In den Computermodellen sind aber meist keine Ionenkonzentrationen angegeben. Dort tauchen meist nur Gleichgewichtspotentiale auf. Im Fall der Leckleitfähigkeiten oft sogar zu einem einzigen, nicht weiter differenzierten Leckpotential zusammengefasst. In den experimentellen Elektrophysiologen wird häufig aber mit veränderten Ionenkonzentrationen als einem wichtigen

Stellparameter gearbeitet. Wenn man solche Experimente dann im Modell nachbauen will, sollte das Modell natürlich die entsprechenden Parameter enthalten.

Ein weiterer, besonders wichtiger Aspekt im Hinblick auf eine auch für den Experimentator brauchbare Modellstruktur ergibt sich bei näherer Betrachtung des kleinen g . Dieses ist, wie oben schon angedeutet, nicht einfach ein Proportionalitätsfaktor, sondern eine Größe, die sich in Abhängigkeit von dem Membranpotential V und der Zeit t verändert, zumindest wenn es um spannungsabhängige Ionenströme geht. Gerade darin aber liegen die entscheidenden Komponenten neuronaler Erregbarkeit, wie sie schon von Hodgkin und Huxley herausgearbeitet wurden.

Die Berechnungen von Hodgkin und Huxley (HH) sind allerdings sehr kompliziert und beziehen sich auf die Membranparameter, die eigentlich nicht direkt messbar sind. Darin liegt wohl einer der Gründe, warum die HH Gleichungen, wenngleich auch in der experimentellen Physiologie nicht unbekannt, für die alltägliche Arbeit von Experimentatoren kaum genutzt werden. Es fehlt einfach der direkte Bezug zu den Messwerten, auch zu jenen, wie sie von Hodgkin und Huxley selbst gemessen wurden. Hintergrund ist, dass Hodgkin und Huxley noch einen Schritt weiter gehen wollten, und auch eine Erklärung für die von ihnen gemessenen Ströme finden wollten.

Die im Experiment gemessenen Strom-Spannungs-Kurven zeigen typischerweise einen sigmoidalen Verlauf. Den zu beschreiben gaben sich Hodgkin und Huxley nicht zufrieden. Sie haben, was damals noch überhaupt nicht belegbar war, Ionenkanäle postuliert, die in Abhängigkeit von der Membranspannung zwischen offenem und geschlossenem Zustand wechseln können. Dadurch lassen sich die Leitfähigkeit der Membran und damit auch der Ionenstrom steuern. Zur Beschreibung dieser Übergänge wurden Übergangsfunktionen, sog. „rate-constants“, eingeführt – entsprechend der von chemischen Reaktionsgleichungen bekannten Geschwindigkeitskonstanten. Alain Hodgkin hatte eine Ausbildung als Chemiker.

Unter Annahme exponentieller Spannungsabhängigkeiten der rate-constants ließen sich die gemessenen sigmoidalen Funktionen der Ionenströme nachbilden. Da es Hodgkin und Huxley um eine quantitativ und möglichst exakte Nachbildung dieser Kurven ging, mussten die Exponentialfunktionen aber mit vielen Zusatzparametern versehen werden. Somit wurden die Gleichungen, auch wegen der vielen Zahlenwerte, recht unübersichtlich und unhandlich.

Außerdem ist das Gleichungssystem mit den aufwendigen Parameterberechnungen und vier Differentialgleichungen sehr rechenintensiv („Computational prohibitive“: (Izhikevich, 2003)). Dies hat

zu einer Vielzahl von Versuchen geführt, die HH-Gleichungen zu vereinfachen. Ein entscheidender Nachteil ist, dass dabei oft der direkte Bezug zwischen den Modellparametern und den physiologischen Parametern mehr oder weniger verloren geht.

Dass diese Modelle, Leaky-Integrate-and-Fire, Fitzhugh-Nagumo, Izhikevich, Morris-Lecar (Abbott, 1999; Fitzhugh, 1961; FitzHugh, 1965; Izhikevich, 2003; Morris and Lecar, 1981; Plant, 1978; Plant, 1981), oft nur noch in formaler Form die neuronale Aktivität wiedergeben und die physiologischen Mechanismen mehr oder weniger außer Acht lassen, spielt für viele Untersuchungen in der Biophysik und deren spezielle Ansätze keine besondere Rolle. Hier geht es um eher grundsätzliche Fragen zu erregbaren Prozessen, etwa um die Entstehung bestimmter Zeitstrukturen der Erregung einschließlich deren Übergänge (Bifurkationen), z.B. zwischen stabiler Ruhelage und regelmäßiger Aktivität unterschiedlicher Periodik bis hin zu deterministischem Chaos. Ein weites Gebiet der Biophysik liegt in der Untersuchung des Synchronisationsverhaltens solcher gekoppelter „Oszillatoren“ unterschiedlichster Dynamik, dass sich nicht nur auf die Biologie beschränkt, sondern von allgemeinerem Interesses für die Physik dynamischer Systeme ist.

Wenn derzeit von neuronalen Netzen die Rede ist, so geschieht das meist im Zusammenhänge mit künstlicher Intelligenz. Derartige Netze haben mit den neuronalen Netzen des Gehirns nur noch einige grundlegende Prinzipien aktivitätsabhängiger Veränderungen gemein. Die grundlegenden physiologischen Mechanismen wie Aktivierung und Inaktivierung von Ionenströmen durch das Öffnen und Schließen von Ionenkanälen infolge veränderter Membranspannungen oder durch Ausschüttung von synaptischem Transmitter gibt es nicht mehr. Davon wird völlig abstrahiert. Das sind aber gerade jene Mechanismen, welche die experimentellen Physiologen untersuchen, um zu einem besseren Verständnis der Vorgänge im Nervensystem und deren möglichen Störungen zu kommen. Dies sind auch die Angriffspunkte vieler Medikamente. Die Kenntnis dieser Mechanismen ist daher eine wichtige Voraussetzung auch für Evidenz-basierte Medikamentenentwicklung.

Auch der hier verfolgte Ansatz zielt auf eine Vereinfachung der ursprünglichen HH-Modelle. Dies geschieht allerdings unter der strikten Vorgabe, dabei immer den Bezug zu den physiologischen Parametern im Auge zu behalten. Viel mehr noch sollte gerade durch die hier vorgenommenen Vereinfachungen ein noch direkterer Bezug der Modellparameter zu den wirklich messbaren und experimentell auch meist gemessenen Größen hergestellt werden.

Dies wurde im Ansatz schon in früheren Modellen dieser AG durchexerziert. Das bekannteste und auch in vielen anderen Arbeitsgruppen weltweit genutzte Modell ist das sog. Huber-Braun Modell. Es wurde

zur Untersuchung der Zeitstrukturen von Kälterezeptoren generierten Aktionspotentiale entwickelt (Braun et al., 1998; Braun et al., 2000; Braun et al., 2003a; Braun et al., 2003b; Huber, 1995; Huber et al., 1998; Huber and Braun, 2006a; Huber and Braun, 2006b). Diese zeigen ein besonders reichhaltiges Aktivitätsmuster mit Übergängen zwischen unterschiedlichen Formen von Einzelspike-Entladungen (tonischer Aktivität) zu Impuls-Gruppenentladungen (Bursts) bis hin zu offensichtlich chaotisch strukturierten Impulssequenzen, wie sie zumindest im Modell bei deterministischen Simulationen deutlich zutage treten. Aufgrund der Vielfalt unterschiedlicher Zeitmuster wurden diese Modelle auch gerne dazu genutzt, nicht nur von unserer Arbeitsgruppe, sondern auch von vielen anderen, um neuronale Synchronisation in Abhängigkeit von unterschiedlichen Aktivitätsmustern zu untersuchen.

Die vorliegende Arbeit fokussiert, was die Modellstruktur betrifft, auf die grundlegenden Vereinfachungen und Erweiterungen eines Basismodells vom Hodgkin-Huxley Typ. Im ersten Ergebnisteil (3.1) werden die teilweise schon beschriebenen Vereinfachungen des HH-Ansatzes noch mal aufgezeigt und vor allem auch im direkten Vergleich mit dem Ursprungsmodell untersucht. Die oben schon angedeuteten Erweiterungen hinsichtlich Ionenkonzentrationen und Leitfähigkeiten werden im Ergebnisteil 3.3. beschrieben. Dazwischen liegt noch ein anderer, für diesen und auch alle nachfolgenden Abschnitte besonders wichtiger Teil, in dem es darum geht die üblicherweise auf ein „Einheitsneuron“ bezogenen Modelle auf eine realistische Größe herunter zu brechen.

Dies ist auch deswegen erforderlich, weil es im Hauptteil der vorliegenden Arbeit (Abschn. 3.4: neuronale Diversität) darum gehen wird, eine Möglichkeit aufzuzeigen, wie auch die physiologische Variabilität von Neuronen in mathematischen Modellen berücksichtigt werden kann. Dies ließe sich auf Grundlage eines Einheitsneurons schwerlich bewerkstelligen. Schon die Neuronengröße selbst kann ja sehr unterschiedlich ausfallen, sogar in ein und demselben Kerngebiet.

In Bezug auf die Variabilität der Neuronengröße gibt es einige konkrete experimentelle Hinweise wonach diese, zumindest innerhalb spezieller Kerngebiete, einer annähernd log-normalen Verteilung unterliegt. Hinsichtlich der meisten anderer Parameter findet man nur wenige konkrete, numerische Angaben, an denen man sich orientieren kann. Auch die häufig angegebenen Aktivierungskurven aus Voltage-/Patch-Clamp Experimenten sind meist auf 1 normiert, oft ohne den absoluten Maximalwert anzugeben. Das wichtigste Kriterium hinsichtlich physiologisch sinnvoller Werte war letztlich das Verhalten der Neurone.

Mit der in Abschn. 3.4 beschriebenen Strategie zur Parameter-Randomisierung erhält etwa 20% spontanaktive Neurone während die restlichen 80% der Neurone ohne äußeren Einfluss ein stabiles

Ruhepotential aufweisen. Aber auch diese sind durch externe Reize wie Strominjektion erregbar, wobei die zur Auslösung von Aktionspotentialen benötigte Stromstärke wieder sehr unterschiedlich sein kann. Natürlich unterliegt auch die Form und Größe der Aktionspotentiale einer gewissen Variabilität wie man sie aus experimentellen Registrierungen kennt. Insgesamt dürfte dies die reale Situation ganz gut wiedergeben.

Welche Methoden der Randomisierung angewendet wurden und welche speziellen Einschränkungen dabei berücksichtigt werden mussten, wird in Abschn. 3.4. ausführlich beschrieben, ausgehend von der Randomisierung der Ionenkonzentrationen mit den zugehörigen Gleichgewichtspotentiale (Abschn. 3.4.1) und den passiven Strömen (Abschn. 3.4.2) über die Randomisierung der verschiedenen Parameter spannungsabhängiger Ströme (Abschn. 3.4.3) bis zur besonderen Herausforderung bei der Randomisierung der Neuronengröße bzw. Membran-Kapazität (Abschn. 3.4.4). Ein in diesem Zusammenhang neu entwickeltes Verfahren zur numerischen Implementierung unterschiedlicher Zufallsverteilungen wird in einer Publikation bereitgestellt.

Im abschließenden Kapitel der Ergebnisse (Abschn. 3.5) werden dann auch noch die Auswirkungen der Parameterrandomisierung im Hinblick auf die neuronale Erregbarkeit untersucht, und zwar zunächst wieder getrennt nach den passiven Membraneigenschaften (Abschn. 3.5.1), den spannungsabhängigen Strömen (Abschn. 3.5.2) und der Neuronengröße (Abschn. 3.5.3) gefolgt von einem zusammenfassenden Abschnitt zu den Randomisierungseffekten (Abschn. 3.5.4).

In der Diskussion (Kap. 4) wird zunächst noch einmal die Besonderheit dieses Modellierungsansatzes und der damit eingebrachten Neurungen hervorgehoben und diskutiert. Aber auch auf die Vereinfachungen dieses Modellansatzes und mögliche funktionelle Auswirkungen wird hingewiesen. Es werden gewisse Erweiterungsmöglichkeiten, auch für konkrete Untersuchungen, aufgezeigt (Abschn. 4.3). Und es können auch schon einige Beispiele zum Einfluss neuronaler Diversität auf die Synchronisation neuronaler Netze anhand erster, vorläufiger Simulationsergebnisse beschrieben werden (Abschn. 4.2). Schließlich wird noch auf eine ganz konkrete Anwendung eingegangen, bei der die hier beschriebene Randomisierung zum Einsatz kommt und sich ausgezeichnet bewährt hat: das virtuelle „SimNeuron“ Labor, in dem die Studierenden, an nun schon über 100 Universitäten weltweit, Voltage- und Current-Clamp Experimente zur Charakterisierung ihnen unbekannter, weil randomisierter Neurone, durchführen (Abschn. 4.1).

Bei diesen Experimenten für die Lehre wurde die Vielfalt der Neurone allerdings etwas eingeschränkt. Um das Experimentieren nicht zu kompliziert werden lassen, werden nur Neuronen mit anfänglich

stabilem Ruhepotential angeboten. Die hierfür eingeführten Restriktionen der Randomisierung sind beschrieben (Abschn. 4.1). Das ausführliche Tutorial und ein Vorschlag für ein Versuchsprotokoll, wie sie auch dem SimNeuron Programm bei liegen, kann über www.virtual-physiology.com abgerufen werden. Über dieselbe Webseite kann auch eine Demo Version der virtuellen SimNeuron Labore heruntergeladen werden.

2 Methoden

Die dieser Studie zugrunde liegende Mathematik wurde in der Programmiersprache Python implementiert. Für das in der Diskussion erwähnte Lernprogramm SimNeuron wurde C# genutzt.

Programmiersprachen

Python wurde unter der Entwicklungsumgebung IDLE, die im Installationspaket mitgeliefert wird und einen Texteditor ähnelt, eingesetzt. Python ist eine vom Betriebssystem unabhängige Open-Source Programmierungsumgebung, die von der „Python Software Foundation“ entwickelt wurde und sich als einfache, übersichtliche und in den letzten Jahren zunehmend häufiger genutzte Hochprogrammiersprache erwiesen hat (www.python.org). Python wird heutzutage oft in der Forschung in unterschiedlichen Fachgebieten eingesetzt und auch für viele internetbasierte Anwendungen genutzt. Mit Python lassen sich mathematische Gleichungen, auch Differentialgleichungen, auf einfache Art in einem numerischen Computer-Code übertragen.

Für die Entwicklung des hier ebenfalls vorgestellten Computerprogramms SimNeuron (s. Abschn. 4.1) wie auch für SimNerv und SimMuscle der Virtual-Physiology Serie (www.virtual-physiology.com) wurde die Programmiersprache C# unter der Entwicklungsumgebung Visual Studio 2010 verwendet. C# basiert auf der .Net Komponente, einer Sammlung von Klassenbibliotheken, Programmier-Schnittstellen und Dienstprogrammen zur Entwicklung und Ausführung von Anwenderprogrammen. C# und Visual Studio wurden von Microsoft entwickelt (www.visualstudio.microsoft.com). Die damit erstellten Programme laufen auf allen Windows-Betriebssystemen, von Windows XP bis zum heutigen Windows 10 (32 sowie 64 Bit Versionen). Die Mindest-Systemanforderungen werden wohl von allen heute noch im Betrieb befindlichen Computern erfüllt.

Implementierung und Visualisierung

Die Mathematik wurde in den entsprechen Code der jeweiligen Programmiersprachen umgesetzt. Die numerische Lösung der Differentialgleichungen erfolgte nach dem einfachen Euler -Verfahren mit einer Schrittweite von 0,01ms. Dies hat sich als völlig ausreichend erwiesen. Vergleichende Berechnungen mit kleinerer Schrittweite oder nach dem komplizierteren und zeitaufwändigeren Runge-Kutta Verfahren haben keine erkennbaren Unterschiede erbracht.

Besondere Herausforderungen lagen in der Darstellung der Strom- und Spannungskurven in Realzeit, einschließlich der Einbindung von Sounds.

Das Problem ist, dass die Berechnung der Differentialgleichungen, die Darstellung der Ergebnisse und das Abspielen eines Tons beim auftretenden Aktionspotential sequentiell in einer Routine abgearbeitet werden. Um dies in augenscheinlicher Realzeit zu ermöglichen, werden diese Aufgaben in Threads durchgeführt.

Threads sind kleine Prozesse innerhalb eines Programms, die sich denselben Speicher teilen. Das heißt, dass alle Threads die Daten einfach austauschen und verarbeiten können. Die Modell-Berechnung, die Darstellung und die Ton-Ausgabe können dann parallel ablaufen und gleichzeitig synchronisiert sein. Dies erfolgt durch einen Taktgeber, also einen durch den Computer simulierten realen Zeitgeber, in zehntel Millisekunden-Takt. Es können dadurch eine Tonausgabe während einer Simulation und zusätzlich ein gleichzeitiger Klick eines Buttons durchgeführt werden.

Eine asynchrone Tonverarbeitung innerhalb des Ton-Threads wird insbesondere dann notwendig, wenn im Current-Clamp Labor Aktionspotentiale in Serie auftreten, da jedes Aktionspotential einen hörbaren Klick auslösen soll. Die Aktionspotentiale können sehr schnell aufeinander folgen, in Intervallen von z.T. nur 5 Millisekunden. In dieser Zeit muss also die Ton-Ausgabe für das Aktionspotential an den Lautsprechern ausgeführt sein.

Datenspeicherung und -Verarbeitung

Zur weiteren Verarbeitungen und graphischen Darstellung wurden manche Daten in einem zur Excel passenden Format (csv) gespeichert. Neben konventionellen Verfahren der statistischen Datenanalyse wurden speziell entwickelten Algorithmen verwendet.

Bei SimNeuron wurde ein eigener Algorithmus zur Übernahme der Versuchsergebnisse auch direkt in die Protokolle implementiert.

3 Ergebnisse

Als Ergebnis dieser Studie soll ein Neuronenmodell auf der Grundlage eines modifizierten Hodgkin-Huxley Ansatzes präsentiert werden, das eine einfache aber ausgesprochen flexible und damit leicht ausbaufähige Struktur hat. Dabei wurde besonderer Wert daraufgelegt, dass die Modellparameter die wichtigsten elektrophysiologischen Messgrößen widerspiegeln, so dass die experimentell bestimmten Kennwerte direkt in das Modell übernommen werden können. Vor allem aber soll mit diesem Modell auch insofern der physiologischen Realität Rechnung getragen werden, als die biologische Diversität der Neurone berücksichtigt wird. Hierzu wurde untersucht, wie sich die Veränderung verschiedenster Membranparameter auf die Kodierungseigenschaften von Einzelneuronen auswirkt.

Die Implementierung einer physiologisch plausiblen Diversität der Neurone und deren Analyse wird in Abschnitt 3.4, mit einigen Unterabschnitten, den größten Teil der hier in Kap. 3 beschriebenen Ergebnisse einnehmen. Die hierfür notwendigen Anpassungen und Modifizierungen der herkömmlichen Modellstrukturen werden in den vorangestellten Abschnitten beschrieben. Dabei geht es zunächst um eine gezielt an der experimentellen Realität orientierten Vereinfachung des Hodgkin-Huxley Ansatzes (Abschn. 3.1). Dann wird beschrieben wie die üblicherweise auf ein Einheitsneuron von $1\mu\text{F}/\text{qcm}$ bezogenen Werte durch realistische Werte entsprechend realistischer Neuronengröße ersetzt werden können (Abschn. 3.2). Dieses Neuronenmodell wird so dann durch die Aufnahme zusätzlicher, experimentell wichtiger Parameter erweitert, um beispielsweise auch selektive Veränderungen von Leckleitfähigkeiten oder Verschiebungen wie Ionenkonzentrationen berücksichtigen zu können (Abschn. 3.3).

Gerade in diesen sog. passiven Neuroneneigenschaften wie den Leckleitfähigkeiten, Leckpotentialen und Leckströmen zeigt sich ein großes Maß neuronaler Diversität wie in Abschnitt 3.4.1 und 3.4.2 beschrieben. Zu diesen passiven Neuroneneigenschaften gehört auch die Neuronengröße, die mit ihrer typischen Lognormal-Verteilung besondere Anforderungen an die numerische Implementierung ihrer Diversität stellt (Abschn. 3.4.4). Auch wenn dieses Modell ein sog. „punktförmiges“ Neuron repräsentiert, also beispielsweise keine räumlichen Strukturen oder verschiedene Kompartimente berücksichtigt, ist die Neuronengröße doch ein wesentlicher, mit bestimmender Faktor der neuronalen Erregbarkeit, in dem sie die Größe der durch die Ionenströme umzuladenden Membrankapazität bestimmt.

Natürlich ist auch der Besatz von Ionenkanälen in bestimmten Maß durch die Neuronengröße vorgegeben was sowohl für Leckkanäle als auch für die spannungsabhängigen Ionenkanäle gilt. Dies,

sowie eine gewisse Variabilität der Kanaldichte, kann durch Randomisierung der Leckleitfähigkeiten bzw. der Maximalleitfähigkeiten spannungsabhängiger Kanäle berücksichtigt werden. Bei den Leckströmen braucht man dann nur noch die Gleichgewichtspotentiale mit einzurechnen, die allerdings wiederum durch die Ionenkonzentrationen bestimmt sind (Abschn. 3.4.1). Dies gilt auch für die aktiven Ionenströme, deren aktueller Wert bei einem bestimmten Membranpotential zu einem bestimmten Zeitpunkt noch durch weitere spannungs- und zeitabhängige Membranparameter bestimmt ist, die alle bei der Implementierung der neuronalen Diversität berücksichtigt werden können, wie in Abschnitt 3.4.3 beschrieben.

Besonders interessant erscheinende Auswirkungen der hier eingebrachten Randomisierung zur Implementierung neuronaler Diversität werden in Abschnitt 3.4.5, zunächst ausführlich für die passiven (Abschn. 3.5.1) und aktiven Ströme (Abschn. 3.5.2), dann für die Neuronengröße (Abschn. 3.5.3), und anschließend zusammengefasst (Abschn. 3.5.4).

3.1 Modell Vereinfachung mit Anpassung an experimentelle Daten

Schon seit vielen Jahren wird in unserer Arbeitsgruppe zur Simulation neuronaler Aktivität ein leitfähigkeitsbasiertes mathematisches Modell vom Hodgkin-Huxley (HH) - Typ benutzt (Hodgkin and Huxley, 1952), das allerdings gegenüber den ursprünglichen HH-Gleichungen erheblich vereinfacht ist und vor allem auch an die derzeit gängigen elektrophysiologischen Methoden angepasst wurde (Postnova et al., 2010b; Postnova et al., 2011a; Tchaptchet et al., 2013). Hier wurden nun die Zusammenhänge zwischen dem ursprünglichen und dem vereinfachten Gleichungssystem noch einmal genauer untersucht um deren Gemeinsamkeiten und deren Unterschiede aufzuzeigen.

Auch wenn die meisten der physiologisch fundierten, d.h. leitfähigkeitsbasierten neuronalen Modelle nach wie vor die von Hodgkin und Huxley aufgestellten Gleichungen in ihrer ursprünglichen Form benutzen, so sind diese doch nicht mehr in völlig identisch. Die Unterschiede beziehen sich allerdings nur darauf, dass Hodgkin und Huxley das Ruhemembranpotential des Riesenaxons als Bezugsunkt auf 0mV gesetzt haben, während heutzutage die zwischen Zellinnerem und -äußerem gemessenen Spannungswerte eingesetzt werden.

Auch das Modell unserer Gruppe bezieht sich natürlich auf die wirklich gemessenen Membran-Potentiale. Um die Charakteristik unseres Modells besser mit der des ursprünglichen Ansatzes vergleichen zu können, beziehen sich die nächsten Abschnitte auf eines dieser Modelle mit realen Membranpotentialen. In diesem Fall ist es ein Modell von Kepecs und Wang (Kepecs and Wang, 2000; Kepecs et al., 2002). Dieses unterscheidet sich von den ursprünglichen HH-Modell nur durch die eingesetzten Parameterwerte. Das Gleichungssystem ist, wie auch in den vielen anderen Modellen dieser Art, mit dem von HH vorgeschlagenen Modell noch völlig identisch.

3.1.1 Das Gleichungssystem von Hodgkin und Huxley

Die Gleichungen des HH-Modells sind in Tabelle 3.1.1 zusammengefasst. An oberster Stelle steht die sog. Membrangleichung (Tab. 3.1.1-1), die besagt, dass die Veränderung der Membranspannung dV innerhalb einer Zeitspanne dt durch die Gesamtheit der Ionenströme $\sum I$ bestimmt ist, welche den Membran-Kondensator C umladen. Im einfachsten Modell einer erregbaren Zelle benötigt man dazu einen Na^+ - und einen K^+ -Strom zur Generierung eines Aktionspotentials. Will man, wie heutzutage üblich, auch das Ruhemembranpotential berücksichtigen, kommt noch ein Leckstrom I_L hinzu. (Tab. 3.1.1-2, links). Dessen Leitfähigkeit g_L ist konstant. Der Leckstrom verändert sich einzig in Abhängigkeit von der sog. „treibenden Kraft“ $(V - V_L)$.

Die dynamisch wichtigen Ströme sind die Na^+ - und K^+ -Ströme mit spannungsabhängigen Veränderungen auch ihrer Leitfähigkeiten entsprechend einem spannungsabhängigen Öffnen und Schließen der zugehörigen Ionenkanäle (Tab. 3.1.1-2). Die Ströme berechnen sich, aus einer Maximalleitfähigkeit g_i und den Aktivierungsvariablen, die zwischen 0 (alle Kanäle geschlossen) und 1 (alle Kanäle offen) variieren können. Bei den K^+ -Kanälen ist der Öffnungszustand nur durch eine einzige Variable n bestimmt. Bei den Na^+ -Kanälen ergibt sich der Öffnungszustand aus dem Produkt der beiden Variablen m und h welche zwei unterschiedlichen Kanaltore repräsentieren, die beide offen sein müssen, damit der Kanal für den Ionenstrom durchlässig ist.

Es ist besonders hervorzuheben, dass HH dies zu einer Zeit postuliert haben, zu der noch überhaupt Nichts über Ionenkanäle bekannt war. Ob die Potenzen von m und n aber irgendetwas mit der Vermutung einer unterschiedlichen Zahl möglicher Zustände der Tore entsprechend der derzeitigen Markov-Modelle (Milescu et al., 2008) zu tun haben ist ungewiss. Nach unbestätigten Aussagen von Huxley diente die Einführung der Potenzen zu jener Zeit ausschließlich dazu, das gemessene Aktionspotential möglichst genau zu reproduzieren.

Das Öffnen und Schließen der spannungsabhängigen Kanäle bzw. ihrer Tore unterliegt gewissen Zeitverzögerungen. Dies führt, neben der Membrangleichung, zu drei weiteren Differentialgleichungen erster Ordnung (Tab. 3.1.1-3). Die Unendlich-Werte bezeichnen die spannungsabhängigen Zustände, die mit den Zeitkonstante τ nach theoretisch unendlich langer Zeit erreicht werden. Diese Zeitabhängigkeiten sind eigentlich die physiologisch wichtigsten, aber oft vernachlässigten Punkte neuronaler Erregung. Würde die K^+ -Kanäle genauso so schnell ihren Spannungsabhängigkeiten folgen, wie die Na^+ -Kanäle, gäbe es kein Aktionspotential und damit auch keine neuronale Informationsverarbeitung.

1. Membrangleichung		$C \cdot \frac{dV}{dt} = -(I_L + I_{Na} + I_K)$		
2. Ströme	$I_L = g_L \cdot (V - V_L)$	$I_{Na} = g_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - V_{Na})$	$I_K = g_K \cdot n^4 \cdot (V - V_K)$	
3. Aktivierungsgleichung	$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m}$	$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h}$	$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}$	
Spannungsabhängigkeit				
4a. Zeitkonstante	$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$	$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$	$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$	
4b. Aktivierungskontante	$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$	$h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$	$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$	
Übergangsfunktion				
5. Ursprüngliches HH-Modell	Alphas	$\alpha_m = \frac{0,1 \cdot (V + 25)}{-1 + e^{0,1 \cdot (V + 25)}}$	$\alpha_h = 0,07 \cdot e^{\frac{V}{20}}$	$\alpha_n = \frac{0,01 \cdot (V + 10)}{-1 + e^{0,1 \cdot (V + 10)}}$
	Betas	$\beta_m = 4 \cdot e^{\frac{V}{18}}$	$\beta_h = \frac{1}{1 + e^{0,1 \cdot (V + 30)}}$	$\beta_n = 0,125 \cdot e^{\frac{V}{80}}$
6. Angepasstes KW-Modell	Alphas	$\alpha_m = \frac{-0,1 \cdot (V + 31)}{-1 + e^{-0,1 \cdot (V + 31)}}$	$\alpha_h = 0,07 \cdot e^{\frac{-(V + 47)}{20}}$	$\alpha_n = \frac{-0,01 \cdot (V + 34)}{-1 + e^{-0,1 \cdot (V + 34)}}$
	Betas	$\beta_m = 4 \cdot e^{\frac{-(V + 56)}{18}}$	$\beta_h = \frac{1}{1 + e^{-0,1 \cdot (V + 17)}}$	$\beta_n = 0,125 \cdot e^{\frac{-(V + 44)}{80}}$

Tabelle 3.1.1:

Das Gleichungssystem nach Hodgkin und Huxley (HH) mit den ursprünglichen Werten und einem Beispiel heutzutage gebräuchlicher Werte - hier nach dem Modell von Kepecs und Wang (KW).

Wertetabelle:

		HH	KW
Membran-Kapazität [$\mu\text{F}/\text{qcm}$]		1.0	1.0
Ruhemembranpotential [mV]		-10.613	-65
Leckleitfähigkeit [mS/qcm]		0.3	0.18
Gleichgewichtspotential [mV]	K ⁺	12	-90
	Na ⁺	-115	55
Maximale Leitfähigkeit [mS/qcm]	K ⁺	120	55
	Na ⁺	36	20

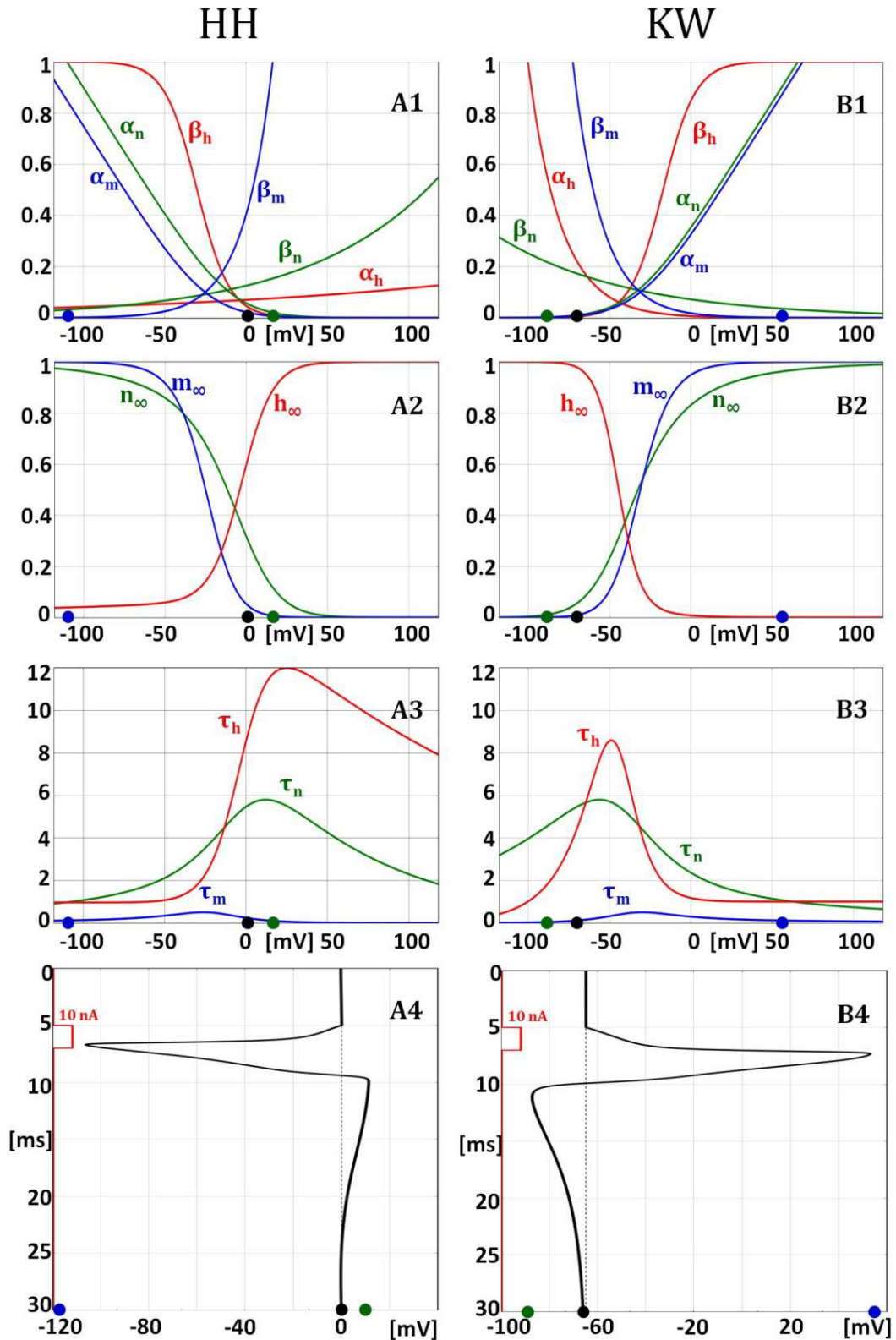


Abbildung 3.1.1: Die Spannungsabhängigkeiten im ursprünglichen Hodgkin-Huxley (HH) Modell (A) im Vergleich zu den heutzutage üblichen Darstellungen wie im Modell von Kepecs und Wang (KW) (B). Übergangsfunktionen α und β (1) und die daraus resultierenden Kurven der Aktivierung und Inaktivierung m , n , und h (2) sowie deren Zeitkonstanten τ (3) woraus sich spiegelbildlicher Zeitverlauf der Aktionspotentiale ergibt (4), ausgelöst durch einen Strompuls von 10nA/qcm und 2ms Dauer. Werte aus Tab. 3.1.2, Berechnungs-Schrittweite $dt = 0,01$.

Bei HH sind die Zeitkonstanten und vor allem auch die Aktivierungskonstanten der Kanaltore m , n , und h durch sogenannte Übergangskonstanten (rate constants) α und β bestimmt (Tab. 3.1.1-4). Eigentlich sind dies Übergangswahrscheinlichkeiten vom geschlossenen zum offenen (a) bzw. vom offenen zum geschlossenen Zustand (b) aus deren Gleichgewicht sich die Aktivierungs- und Inaktivierungskonstanten m , n , und h berechnen, welche den Anteil der offenen Tore zu der Gesamtzahl der offenen und geschlossenen Tore angeben. Damit ist sichergestellt, dass sich die Werte ausschließlich zwischen 0 und 1 bewegen.

Die Übergangskonstanten τ und β verändern sich in Abhängigkeit vom Membranpotential V in Form mehr oder weniger komplizierten Exponentialfunktionen (Tab. 3.1.1-5). Diese Gleichungen enthalten eine Vielzahl numerischer Werte, die darauf ausgelegt sind, den Verlauf des Aktionspotentials im Riesenaxon des Tintenfischs möglichst exakt wieder zu geben.

Allerdings haben Hodgkin und Huxley ihren Berechnungen als Bezugswert ein Ruhepotential von 0mV angesetzt mit einem Aktionspotential in negativer Richtung (Hodgkin and Huxley, 1952). Heutzutage wird für das Ruhepotential die wirklich zwischen dem intra- und dem extrazellulären Raum gemessene Potentialdifferenz eingesetzt. Dies führt, entsprechend der üblichen Nomenklatur, zu einem Aktionspotential mit Ausschlag in positiver Richtung von einem negativem Ruhepotential ausgehend. Dafür mussten im Modell selbstverständlich auch die Vorzeichen der spannungsabhängigen Aktivierungskurven umgedreht werden (Tab. 3.1.1-6).

Der Verlauf der Kurven in Abhängigkeit von dem Potential ist in Abb. 3.1.1 dargestellt, einmal für das ursprüngliche HH Modell (Abb. 3.1.1-A) und einmal für das Modell von KW (Abb. 3.1.1-B). Die oberen Abbildungen zeigen die exponentiellen Übergangsfunktionen entsprechend Gl. 5.a und 5.b. Die mittleren Abbildungen zeigen die sich daraus ergebenden Aktivierungskonstanten mit sigmoidalem Verlauf entsprechend Gl. 4b. In den Diagrammen darunter sieht die Potentialabhängigkeit der Zeitkonstanten, ebenfalls durch die Übergangsfunktionen, vorgegeben mit einer gewissen Verlängerung in den mittleren Potentialbereichen (Gl. 4a). Schließlich ist der Verlauf der Aktionspotentiale aufgetragen - hier, entsprechend der anderen Diagramme, mit dem Potentialbereich über der Abszisse. Dafür verläuft die Zeitachse entlang der Ordinate. Im ursprünglichen HH Modell zeigt das Aktionspotentiale von 0 mV ausgehend einen Ausschlag zu negativen Potentialen während in den derzeitigen Modellversionen, entsprechend der üblichen Nomenklatur, das Aktionspotential von einem negativen Ruhemembranpotential ausgehend einen Ausschlag zu positiveren Werten zeigt.

3.1.2 Vereinfachung des Hodgkin-Huxley Gleichungssystems in Bezug auf experimentelle Messungen

Die Arbeiten von HH gelten nach wie vor als das wohl intellektuell herausragende Werk der Neurophysiologie. Hodgkin und Huxley haben auf der Basis ihrer eigenen, sehr gezielten experimentellen Messungen ein neues Konzept zur mathematischen Beschreibung neuronaler Erregbarkeit entwickelt und sie haben dabei viele zu jener Zeit noch völlig unbekannten Mechanismen vorweggenommen. Dies gilt insbesondere für die Postulierung von Übergangszuständen von Ionenkanälen und deren mathematische Implementierung in Form von Übergangsfunktionen (rate constants). Mit der viel späteren Entwicklung der ebenfalls revolutionären experimentellen Patch-Clamp Technik (Neher and Sakmann, 1992) einschließlich der Möglichkeit zur Messung an Einzelkanälen konnten die von HH postulierten Mechanismen in all Ihren Kernpunkten bestätigt werden.

Allerdings sind die Kanalzustände und deren Übergangsfunktionen nicht einfach zu messen und eigentlich nur indirekt aus dem Öffnen und Schließen der Ionenkanäle ableitbar. Außerdem werden trotz der Möglichkeit zur Einzelkanalmessung auch heutzutage meist nur die funktionell wichtigen Gesamtströme über die Zellmembran gemessen. Aus den Strom-Spannungs-Kurven werden dann die Aktivierungs- und Inaktivierungskurven rekonstruiert.

Die typische Vorgehensweise experimenteller Messungen und deren möglichen Umsetzungen in einem vereinfachten mathematischen Modell ist in Abb. 3.1.2 anhand von Daten aus dem Lernprogramm SimNeuron illustriert (www.virtual-physiology.com).

In der sog. Current-Clamp Anordnung werden durch Strominjektion induzierte Veränderung des Membranpotentials und gegebenenfalls dadurch ausgelöste Aktionspotentiale gemessen (Abb. 3.1.2-A1). Dabei lassen sich verschiedene Kenngrößen neuronaler Erregbarkeit bestimmen, z.B. zum Schwellenverhalten oder Frequenzverlauf, sowie deren Veränderungen bei Applikation weiterer physiologisch oder pharmakologisch relevanter Reize.

In der Voltage/Patch-Clamp Anordnung wird der Verlauf von Ionenströmen bei meist sprunghaftiger Änderung des Membranpotentials auf unterschiedliche Werte gemessen (Abb. 3.1.2-B1). Auch diese Messungen können wieder unter systematisch veränderten Bedingungen unter Zugabe von Neuromodularen durchgeführt werden. Durch Applikation geeigneter Ionenkanalblocker kann versucht werden selektive Ionenströme durch spezifische Ionenkanäle zu erfassen. In diesem Beispiel sind es die das Aktionspotential tragenden Na^+ - und K^+ -Kanäle entsprechend dem HH-Modell.

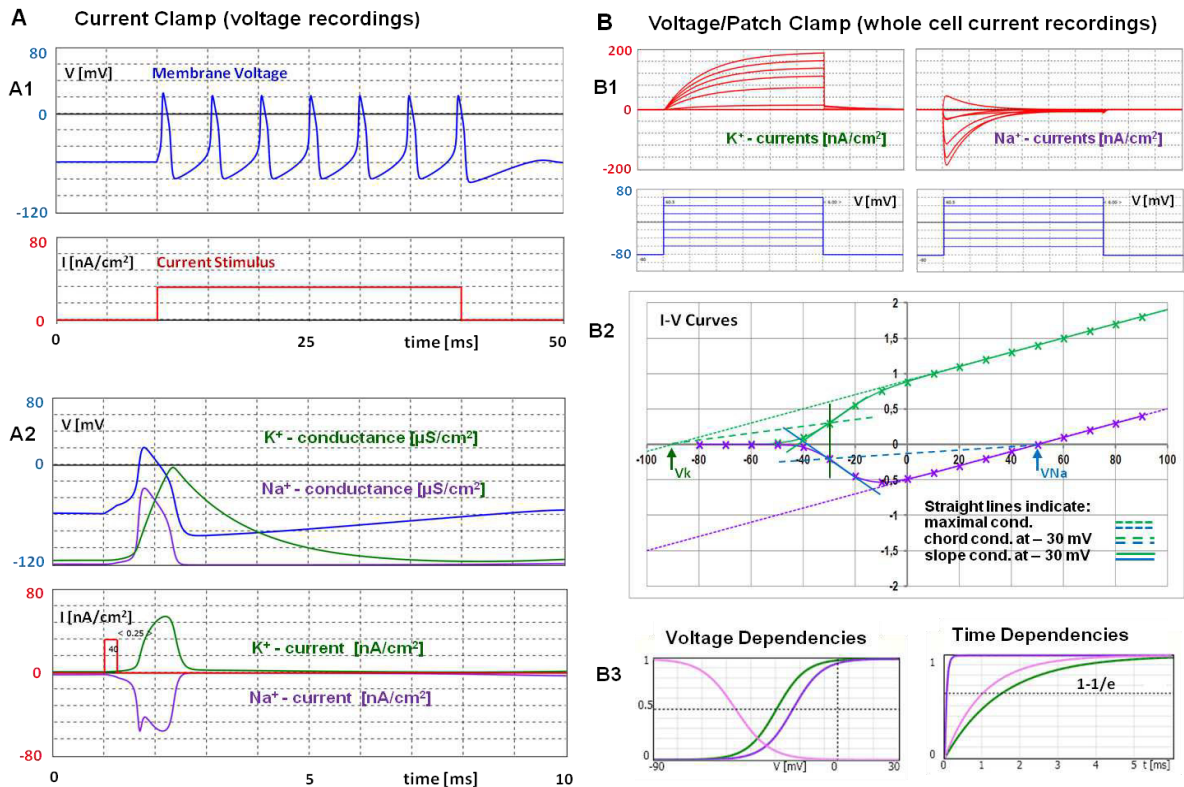


Abbildung 3.1.2: Current-Clamp und Voltage-Clamp Messungen als Grundlage datenbasierter Neuronenmodelle, illustriert durch Registrierungen aus den virtuellen SimNeuron Laboren (s. Text). (Tchaptchet et al., 2013)

Aus solchen Voltage-Clamp Messungen werden dann die Strom-Spannungs-Kurven erstellt (Abb. 3.1.2-B2). Neben verschiedenen Kenngrößen wie den Maximalleitfähigkeiten, Umkehr-Potentialen, etc., können daraus auch die spannungsabhängigen Aktivierungskurven konstruiert werden. Diese können i.A. recht gut an eine Sigmoid-Funktion, wie die Boltzmann Funktion (Lerner, 1991), gefittet werden (Abb. 3.1.2-B3, links). Die Zeitkonstanten (Abb. 3.1.2-B3, rechts) ergeben sich direkt aus dem Zeitverlauf der Ströme.

Diese Vorgehensweise, vom zielgerichteten Experimentieren bis zur Bestimmung der wichtigsten Kenngrößen, ist ausführlich in dem Tutorial und den Protokollvorschlägen zu dem virtuellen Current- und Voltage-Clamp Laboren des Lernprogramms SimNeuron beschrieben.

Die so bestimmten Kenngrößen sind völlig ausreichend, um ein datenbasiertes Modell vom HH-Typ zu konstruieren. Die in den meisten experimentellen Anordnungen ohnehin nicht messbaren und sehr unhandlichen Übergangskonstanten werden nicht gebraucht. Man ist ja schon auf Ebene der sigmoidalen Aktivierungs- und Inaktivierungskurven. In dem ursprünglichen Modell müssten diese aus

den „rate constants“ α und β berechnet werden. Da die „rate constants“ aber nicht direkt messbar sind, müssten sie selbst wiederum aus den gemessenen Aktivierungskurven bestimmt werden. Es ist wohl unmittelbar ersichtlich, dass dies wenig Sinn macht!

Damit lässt sich das ursprüngliche HH Gleichungssystem für alle praktischen Anwendungen erheblich vereinfachen. Die sehr unhandlichen Gleichungen zur Bestimmung der Übergangsfunktionen können gestrichen werden (Tab. 3.1.2). Die an die Übergangsfunktionen gekoppelten Veränderungen der Zeitkonstanten, mit ohnehin geringen Auswirkungen, sind vernachlässigbar. Übrig bleiben die sigmoidalen Aktivierungs- und Inaktivierungsgleichungen, hier in Form von Boltzmann Gleichungen angegeben (Tab. 3.1.2 - 4).

Diese explizit berechneten sigmoidalen Funktionen lassen sich recht gut an die Aktivierungskurven anpassen, wie sie sich nach den originalen HH-Gleichungen aus den Alphas und Betas der Übergangsfunktionen ergeben (Abb. 3.1.3). Hinsichtlich der Auslösung und Form der Aktionspotentiale (Abb. 3.1.4) machen sich die geringfügigen Unterschiede in den Aktivierungskurven und das Fehlen der Spannungsabhängigkeit in den Zeitkonstanten kaum bemerkbar. Die Zeitkonstante der Membran hat letztendlich die viel stärkere Glättungsfunktion.

Tabelle 3.1.2: Vereinfachung des HH-Modells: Ersatz der Übergangsfunktionen mit Alphas und Betas
(rot) durch explizite Sigmoid-Funktionen entsprechend der Boltzmann Gleichung (blau).

1. Membrangleichung				$C \cdot \frac{dV}{dt} = -(I_L + I_{Na} + I_K)$
2. Ströme	$I_L = g_L \cdot (V - V_L)$	$I_{Na} = g_{Na} \cdot m^3 \cdot h \cdot (V - V_{Na})$	$I_K = g_K \cdot n^4 \cdot (V - V_K)$	
3. Zeitabhängigkeiten	$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m}$	$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h}$	$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}$	
4. Spannungsabhängigkeit				
a) Zeitkonstanten	$\tau_m = \frac{1}{\alpha_m + \beta_m}$	$\tau_h = \frac{1}{\alpha_h + \beta_h}$	$\tau_n = \frac{1}{\alpha_n + \beta_n}$	
b) Aktivierungskontanten	$m_\infty = \frac{\alpha_m}{\alpha_m + \beta_m}$	$h_\infty = \frac{\alpha_h}{\alpha_h + \beta_h}$	$n_\infty = \frac{\alpha_n}{\alpha_n + \beta_n}$	
5. Übergangsfunktionen				
Alphas	$\alpha_m = \frac{0,1 \cdot (V + 25)}{-1 + e^{0,1 \cdot (V + 25)}}$	$\alpha_h = 0,07 \cdot e^{\frac{V}{20}}$	$\alpha_n = \frac{0,01 \cdot (V + 10)}{-1 + e^{0,1 \cdot (V + 10)}}$	
Betas	$\beta_m = 4 \cdot e^{\frac{V}{18}}$	$\beta_h = \frac{1}{1 + e^{0,1 \cdot (V + 30)}}$	$\beta_n = 0,125 \cdot e^{\frac{V}{80}}$	
4. Spannungsabhängigkeiten	$m_{S\infty} = \frac{1}{1 + e^{-s_m \cdot (V - V_{hm})}}$ mit $s_m = 0,108 \text{ [mV}^{-1}]$ und $V_{hm} = -30,5 \text{ [mV]}$	$h_{S\infty} = 1 - \frac{1}{1 + e^{-s_h \cdot (V - V_{hh})}}$ mit $s_h = 0,14 \text{ [mV}^{-1}]$ und $V_{hh} = -44,5 \text{ [mV]}$	$n_{S\infty} = \frac{1}{1 + e^{-s_n \cdot (V - V_{hn})}}$ mit $s_n = 0,06 \text{ [mV}^{-1}]$ und $V_{hn} = -33,5 \text{ [mV]}$	

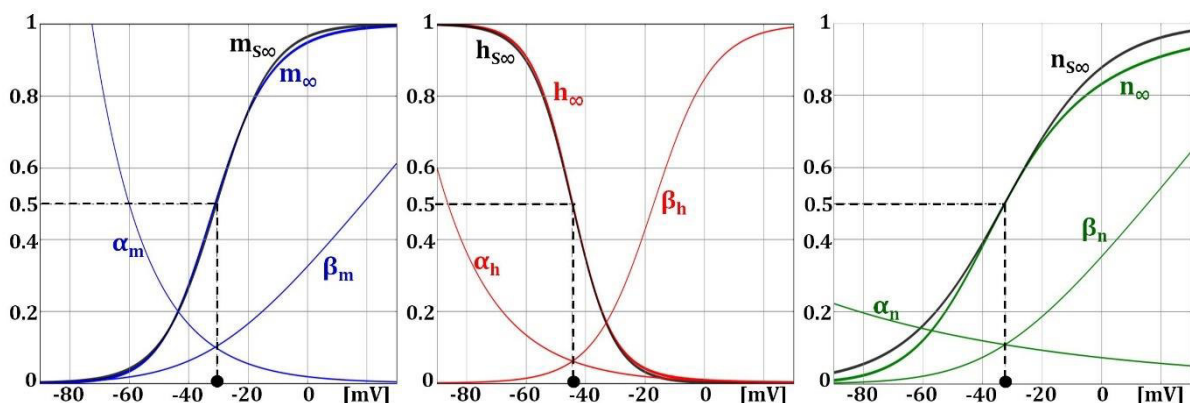


Abbildung 3.1.3: Spannungsabhängige Aktivierung und Inaktivierung berechnet aus Boltzmann Funktionen (schwarz. m_s , n_s , h_s), angepasst an die Aktivierungsfunktionen (m , n , h) wie sie sich im originalen Gleichungssystem aus den jeweiligen Übergangsfunktionen für α und β ergeben (nach den modifizierten HH-Gleichungen von Kepecs-Wang (Kepecs and Wang, 2000)). Im Schnittpunkt der Alphas und Betas liegt das Halbaktivierungspotential (hier gestrichelt eingezeichnet).

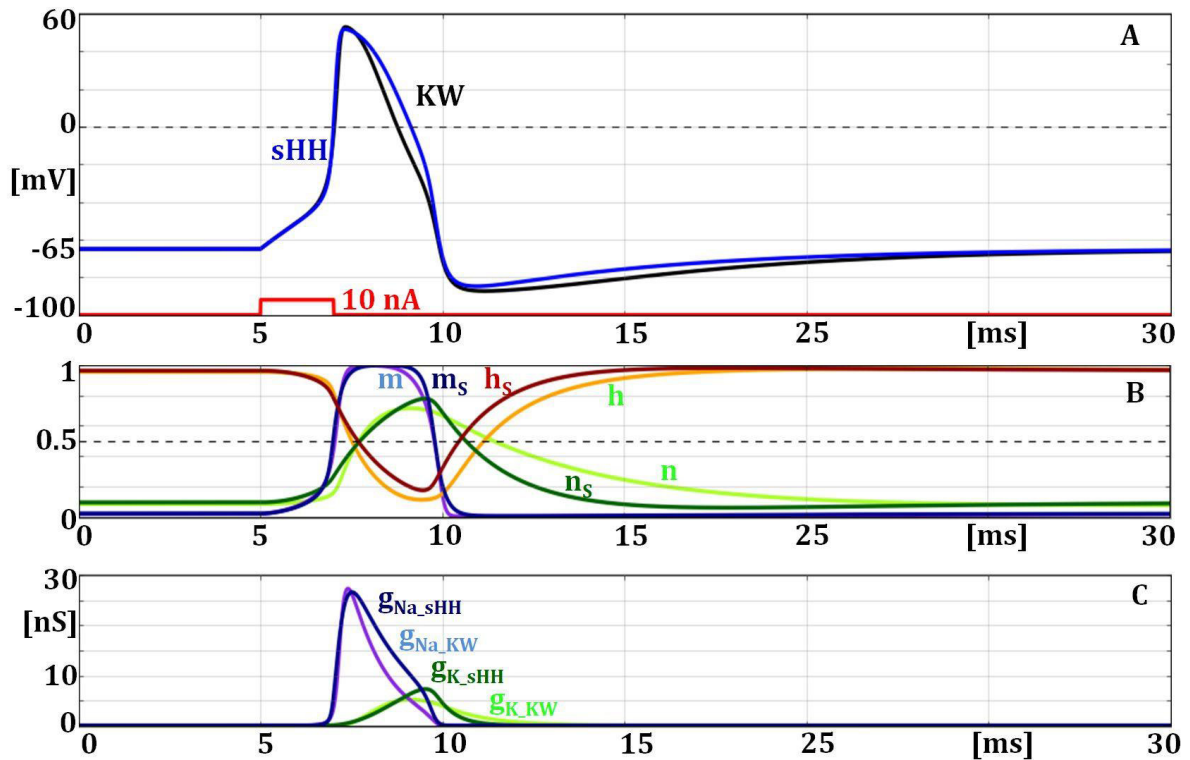


Abbildung 3.1.4: Zeitverläufe des vereinfachten Hodgkin-Huxley Modells (durch Subskript s gekennzeichnet) im Vergleich mit dem nach den originalen Hodgkin-Huxley Gleichungen implementiertem Modell von Kepecs und Wang (KW). A) durch Strompuls (rot) ausgelöstes Aktionspotential B) Verlauf der Aktivierung und Inaktivierung. C) Änderung der Leitfähigkeiten.

Die in Abb. 3.1.4 aufgezeichneten Kurvenverläufe des originalen HH-Gleichungssystems beruhen auf den in Tab. 3.1.3 angegebenen Gleichungen und Parameterwerten entsprechend der Implementierung von Kepecs und Wang (Kepecs and Wang, 2000; Kepecs et al., 2002). Das Gleichungssystem des vereinfachten Modells ist in Tab. 3.1.3 zusammengefasst. Den Berechnungen liegen die in dieser Tabelle angegebenen numerischen Werte zugrunde.

Tabelle 3.1.3: Gleichungssystem des vereinfachten HH Modells mit den numerischen Werten der in Abb. 3.1.4 gezeigten Simulation.

1. Membrangleichung		$C \cdot \frac{dV}{dt} = -(I_L + I_{Na} + I_K)$	
2. Ströme	$I_L = g_L \cdot (V - V_L)$	$I_{Na} = g_{Na} \cdot m \cdot h \cdot (V - V_{Na})$	$I_K = g_K \cdot n \cdot (V - V_K)$
In-Aktivierung			
3. zeitabhängig	$\frac{dm}{dt} = \frac{m_\infty - m}{\tau_m}$	$\frac{dh}{dt} = \frac{h_\infty - h}{\tau_h}$	$\frac{dn}{dt} = \frac{n_\infty - n}{\tau_n}$
4. spannungsabhängig	$m_\infty = \frac{1}{1 + e^{-s_m \cdot (V - V_{hm})}}$	$h_\infty = 1 - \frac{1}{1 + e^{-s_h \cdot (V - V_{hh})}}$	$n_\infty = \frac{1}{1 + e^{-s_n \cdot (V - V_{hn})}}$

Numerische Werte:

Membran-Kapazität in $\mu\text{F}/\text{qcm}$: $C = 1,0$

Gleichgewichtspotentiale in mV: $V_{Na} = 55,0$; $V_K = -90,0$

Leck-Leitfähigkeiten in mS/qcm : $g_L = 0,18$; $g_{Na} = 55,0$; $g_K = 20,0$

Halb-(In-)Aktivierungspotentiale in mV: $V_{hm} = -30,5$; $V_{hh} = -44,5$; $V_{hn} = -33,5$

Steigungsmaß der (In-)Aktivierungskurven in $1/\text{mV}$: $s_m = 0,108$; $s_h = 0,10$; $s_n = 0,06$

Zeitkonstanten der (In-)Aktivierung in ms: $\tau_m = 0,22$; $\tau_h = 1,5$; $\tau_n = 1,9$

Die Form der Aktionspotentiale kann ohnehin recht unterschiedlich sein (s. unten) wobei das Aktionspotential vom Riesenaxon des Tintenfisches, für dessen Nachbildung die ursprünglichen HH-Gleichungen ausgelegt sind, für die meisten anderen Neurone, vor allem im Zentralnervensystem (ZNS) der Säugetiere, wohl kaum das repräsentativste sein dürfte.

Die Vorteile dieses Ansatzes machen sich insbesondere dann bemerkbar, wenn man die Veränderungen der neuronalen Aktivität bei veränderten Aktivierungskurven der Ionenströme untersuchen will, wie es beispielsweise unter dem Einfluss bestimmter Reize oder Neuromodulatoren zu beobachten ist. Das vereinfachte Modell ist nicht nur deutlich übersichtlicher, sondern passt vor allem auch weitaus besser zur Realität experimenteller Messungen. Die gemessenen Werte sind an Boltzmann Funktionen gefittet. Die sich daraus ergebenden Werte der Halbaktivierung und der Steigung (*Slope*) lassen sich beim vereinfachten Hodgkin-Huxley Modell direkt übernehmen. Sie entsprechen den Werten V_h und s , wie sie z.B. in der Variablen m oder n auftreten, und wodurch sich auch jede andere Aktivierungskurve vollständig beschreiben lässt.

3.2 Vom Einheitsneuron zur realistischen Neuronengröße

Die allermeisten neuronalen Modelle beziehen sich noch immer auf ein Neuron mit der Einheitskapazität von $1\mu\text{F}/\text{qcm}$. Mit dieser Größe haben schon Hodgkin und Huxley (Hodgkin and Huxley, 1952) gearbeitet und sie ließ sich immer wieder bestätigen (s. Tab. 3.2.1). Es scheint tatsächlich ein allgemeingültiger Wert, sozusagen eine biologische Konstante zu sein (Cole, 1968; Hille, 1978). Hintergrund ist die bei allen Zellmembranen im Prinzip immer gleiche Grundstruktur.

Tabelle 3.2.1: spezifische Membran-Kapazität unterschiedlicher Neurone verschiedener Tierarten.

Spezies	Neuron	Membrankapazität C_M [$\mu\text{F}/\text{qcm}$]	Referenzen
Squid	Giant Axon	ca. 1,0	(Hodgkin and Huxley, 1952) (Cole, 1968; Hodgkin and Huxley, 1952)
Guinea Pig	Hippocampal CA1 interneuron	ca. 1,0	(Brown et al., 1981; Spruston and Johnston, 1992)
	Hippocampal CA3 interneuron	ca. 1,0	(Brown et al., 1981; Spruston and Johnston, 1992)
Rat	Hippocampal CA3 interneuron	ca. $0,9 \pm 0,3$	(Chitwood et al., 1999)
Mouse	Mast cells	ca. $1,0 \pm 0,3$	(Solsona et al., 1998)
	Dorsal root ganglion	ca. 1,0	(Brown et al., 1981)
	Spinal anterior horn	ca. $0,8 \pm 0,1$	(Major et al., 1994)
	Mammalian cells	ca. $1,04 \pm 0,07$	(Sukhorukov et al., 1993)

Die spezifische Kapazität C_M von $1\mu\text{F}/\text{qcm}$ berücksichtigt zwar den durch die Dicke der Membran vorgegebenen Plattenabstand d und die dielektrischen Eigenschaften der Doppel-Lipid-Schicht ε aber nicht die teilweise erheblichen Unterschiede in der Größe von Neuronen, d.h. die Fläche A auf der sich die Ladungen verteilen können. Dies aber ist ein weiterer wichtiger Parameter bezüglich der neurophysiologisch wirksamen Membran-Kapazität C :

$$C = C_M \cdot A = \varepsilon_0 \varepsilon A/d$$

Während die Werte der beiden Parameter ε_0 , ε und d , als Grundlage zur Berechnung der spezifischen Kapazität, also relativ konstant sind, kann der Parameter A sehr unterschiedliche Werte annehmen. In Tab. 3.2.2 sind die teilweise sehr unterschiedlichen Größen von Neuronen aus unterschiedlichen Bereichen des Nervensystems und bei verschiedenen Spezies zusammengestellt. Unter

Berücksichtigung der wirklichen Membranflächen im Bereich von wenigen hundert bis zu einigen tausend μm müssen Werte im μF Bereich recht unrealistisch erscheinen, was natürlich an dem unrealistischen Bezugswert von 1qcm liegt. Die auf μm bezogene Einheitskapazität läge bei $0,01\text{pF}/\mu\text{m}$. Bei Membranflächen zwischen 200 und $25.000\mu\text{m}$, liegt die Kapazität der meisten Neurone daher eher im Bereich von 2 bis 500pF (Tab. 3.2.2).

Bei elektrophysiologischen Messungen wird i.A. die Membran-Kapazität C bestimmt aus der dann, am einfachsten mit $A [\mu\text{m}] = C [\mu\text{F}] / 0,01\text{pF}/\mu\text{m}$, auf die Membranfläche A zurück gerechnet werden kann. Unter der stark vereinfachten Annahme eines kugelförmigen Neurons ließe sich nach der Formel $A = \pi d^2$ dann auch der Durchmesser d des Neurons abschätzen.

Es gibt daher eigentlich keinen Grund anstelle eines Einheitsneurons von 1qcm die mathematischen Simulationen mit Neuronen realistischer Größe durchzuführen. Möglicherweise ist die Annahme einer spezifischen Kapazität nur darauf zurückzuführen, dass die ersten einflussreichsten Modellrechnungen auf der Grundlage experimenteller Ergebnisse einer räumlich schwer abgrenzbaren neuronalen Einheit, dem Riesenaxon des Tintenfisches, durchgeführt wurden. Dies wurde weitgehend beibehalten – bis vor kurzem auch in der Marburger Neurodynamik Gruppe.

Tabelle 3.2.2: Unterschiedliche Neuronengröße - nach Literaturangaben von Volumen V_0 , Durchmesser d oder Fläche A . Die blau eingetragenen Werte wurden aus den in der Literatur angegebenen Werten unter der vereinfachten Annahme kugelförmiger Zellen nach den bekannten Formeln der Kugelgeometrie bzw. unter Berücksichtigung einer spezifischen Kapazität von 0,01pF/ μm berechnet. In der untersten Zeile sind grob die Bereiche angegeben innerhalb derer sich die Werte bewegen.

Spezies	Neuron	V_0 [μm^3]	d [μm]	A [μm^2]	C [pF]	Referenzen
Human	Cortex	270-1.800	8-15	ca. 200-700	2-7	(Haug, 1987)
	Pyramidal	2.000-6.000	15,5-22,5	750-1.590	7,5-15,9	(Benes et al., 2001; Pierri et al., 2003; Sweet et al., 2003)
Monkey	Pyramidal CA1	ca. 3.600	19	1.140	11,4	(Altemus et al., 2005)
Cats	Allgemein: Rückenmark	1.800-381.800	15,5-90	ca. 750-25.000	7,5-250	(Aitken and Bridger, 1961)
	α,γ -motor	5.500-250.000	ca. 22-78	1.520-19.200	15,2-192	(Burke et al., 1977; Burke and Tsairis, 1977)
Rats	DRG: (klein)	4.200-10.300	ca. 20-27	1.250-2.290	12,5-22,9	(Ott et al., 2015; Scroggs and Fox, 1992; Swett et al., 1991)
	(medium)	19.000-28.800	ca. 33-38	3.420-4.540	34,2-45,4	
	(groß)	47.700-70.000	ca. 45-51	6.360-8.200	63,6-82	
Mice	Gabaergic	180-5.500	ca. 7-22	150-1.520	1,5-15,2	(Barber et al., 1982; Magoul et al., 1987; Todd and McKenzie, 1989)
	Pyramidal CA1	ca. 2.100	16	800	8	(Altemus et al., 2005; Haug, 1987; Tsiola et al., 2003)
		250 - 382.000	7 - 90	200 - 25.000	2 - 500	

Wenn man nun die Modellrechnungen auf den wirklichen Neuronengrößen aufbauen will, müssen natürlich auch all die anderen Parameter angepasst werden, speziell die Leitfähigkeiten. Bei den in unserer Arbeitsgruppe bevorzugten Modellen wie dem Kälterezeptormodell (Huber, 1995) oder dem früheren cLabs-Neuron Modell liegen die auf qcm bezogenen Werte der Einheitsneurone in folgenden Bereichen:

a) Leckleitfähigkeiten – liegen beim Einheitsneuron Bereich von mS/qcm

Beim Kälterezeptormodell: 0,1mS/qcm $\Rightarrow \tau = 10\text{ms}$ bei $C_M = 1\mu\text{F/qcm}$

Beim cLabs-Standardneuron: 2mS/qcm $\Rightarrow \tau = 0,5\text{ms}$ bei $C_M = 1\mu\text{F/qcm}$

Da für beide Modelle die Einheitskapazität von $1\mu\text{F/qcm}$ gilt, führen die sehr unterschiedlichen Einheitswerte für die Leckleitfähigkeiten zu deutlich unterschiedlichen Membranzeitkonstanten, hier von 10ms beim Kälterezeptormodell gegenüber nur 0.5ms beim Neuronenmodell.

b) Maximalleitfähigkeiten der am AP beteiligten spannungsabhängigen Na^+ - und K^+ -Kanäle - liegen in beiden Fällen etwa um einer 10er Potenz höher.

Kälterezeptormodell: 1,5 bzw. 2,0mS/qcm

cLabs-Standardneuron: 40 bzw. 20mS/qcm

Bei Umstellung auf realistische Werte wären sehr unterschiedliche Neuronengrößen zu berücksichtigen, gerade auch im Vergleich von peripheren Nervenendigungen wie den Kälterezeptoren und neuronalen Zellkörpern. Beispiele für das Kälterezeptormodell und das in SimNeuron implementierte Neuronenmodell sind nachfolgend berechnet.

a) **Kälterezeptormodell ($A = 100\mu\text{m}$)**

Dem Modell eines peripheren Kälterezeptors realistische Größe wurde in Annäherung an histologische Befunde einer Membranfläche von $A = 100\mu\text{m}$ zugrunde gelegt. Dies entspräche beispielsweise einer zylindrischen Rezeptorregion von etwa $9\mu\text{m}$ Länge bei $3\mu\text{m}$ Durchmesser. Die wirkliche Größe der Rezeptorregion ist nach wie vor unbekannt. Sie dürfte auf jeden Fall deutlich kleiner sein als beispielsweise die Membranfläche der Zellkörper.

Diese Membranfläche von $100\mu\text{m}$ ist um den Faktor 10^6 kleiner als die des Einheitsneurons von 1qcm . Damit werden die Umrechnungen sehr einfach. Aus μF werden pF und aus mS werden nS. Das gilt ebenfalls für die in diesem Modell implementierten unter-schwel-ligen Ströme. Die Zahlenwerte bleiben gleich.

C :	1 $\mu\text{F}/\text{qcm}$	\Rightarrow	1 pF	(Membrankapazität)
g_L :	0,1 mS/qcm	\Rightarrow	0,1 nS	(Leckleitfähigkeit)
g_{Na} :	1,5 mS/qcm	\Rightarrow	1,5 nS	(Na ⁺ -Maximalleitfähigkeit)
g_K :	2,0 mS/qcm	\Rightarrow	2 nS	(K ⁺ -Maximalleitfähigkeit)

b) Neuronenmodelle ($A = 10.000\mu\text{m}^2$)

Die in dem SimNeuron Lernprogramm implementierte Simulation beruht auf einer Membranfläche von $A = 10.000\mu\text{m}^2$, was bei einem angenommen kugelförmigen Neuron immer noch einem recht großen Durchmesser von $d = 56,4\mu\text{m}$ entsprechen würde. Im Vergleich zu dem Einheitsneuron der Vorgängerversion von cLabs-Neuron wäre das Neuron aber immerhin um den Faktor 10.000 kleiner. Daraus ergäben sich folgende Werte:

C :	1 $\mu\text{F}/\text{qcm}$	\Rightarrow	0,1 nF	(Membrankapazität)
g_L :	2 mS/qcm	\Rightarrow	0,2 μS	(Leckleitfähigkeit)
g_{Na} :	40 mS/qcm	\Rightarrow	4,0 μS	(Na ⁺ -Maximalleitfähigkeit)
g_K :	20 mS/qcm	\Rightarrow	2,0 μS	(K ⁺ -Maximalleitfähigkeit)

Ganz ähnliche Werte würden sich ergeben, wenn man das oben eingeführte Modell in Anpassung an das Modell von KW auf eine Größe von $10.000\mu\text{m}^2$ beziehen wollte:

C :	1 $\mu\text{F}/\text{qcm}$	\Rightarrow	0,1 nF	(Membran-Kapazität)
g_L :	0,18 mS/qcm	\Rightarrow	0,18 μS	(Leck-Leitfähigkeit)
g_{Na} :	55 mS/qcm	\Rightarrow	5,5 μS	(Na ⁺ -Maximalleitfähigkeit)
g_K :	20 mS/qcm	\Rightarrow	2,0 μS	(K ⁺ -Maximalleitfähigkeit)

Bei derartigen Anpassungen der Parameterwerte würde sich durch die Einführung realistischer Neuronengrößen an der neuronalen Dynamik zunächst überhaupt nichts verändern. Man hat nun aber die Möglichkeit die enorme Diversität neuronale Aktivität zu berücksichtigen, nicht nur was die unterschiedliche Neuronengröße verschiedener Neuronenpopulationen unterschiedlicher Spezies betrifft, sondern auch den innerhalb einer Neuronenpopulation offensichtlich unterschiedlich ausgeprägten Besatz von funktionell relevanten Ionenkanälen.

Die Berücksichtigung realistischer Neuronengrößen schafft zunächst erst mal die Grundlage zur Erweiterung der Modelle in Anlehnung an physiologisch messbare Parameter und insbesondere zur Berücksichtigung neuronalen Diversität. Die Implementierung von Modellerweiterungen und neuronaler Diversität sowie deren Konsequenzen für die neuronale Dynamik werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Zuvor stellen wir eine Reihe von Variablen (Tab. 3.2.3) als feste Parameter für ein Neuron zusammen. Wir benennen dieses Neuron das „General Neuron“. Die Eigenschaften dieses Neuron sind im Anhang A1 beschrieben.

Tabelle 3.2.3: Parameter des „General Neuron“.

Membrankapazität [nF]	0,1		
Ruhemembranpotential [mV]	-70		
Leckleitfähigkeit [μ S]	0,21		
		K ⁺	Na ⁺
Gleichgewichtspotential [mV]	-90,0	50,0	
Maximalleitfähigkeit [μ S]	3,0	3,5	
Halb-Aktivierungspotential [mV]	-40,0	-30,0	
Halb-Inaktivierungspotential [mV]		-55,0	
Steigung der Aktivierung [mV^{-1}]	0,12	0,14	
Steigung der Inaktivierung [mV^{-1}]		0,12	
Aktivierungszeitkonstante [ms]	1,8	0,05	
Inaktivierungszeitkonstante [ms]		1,5	

3.3 Modellerweiterungen: Ionenkonzentrationen und Leckleitfähigkeiten

Die hier vorgenommenen Erweiterungen der Modellstruktur betreffen im Wesentlichen solche Komponenten, welche für die meist von Biophysikern vorgenommenen Untersuchungen der neuronalen Dynamik als vernachlässigbar angesehen werden, die aber unter physiologischen und vor allem pathophysiologischen Bedingungen eine erhebliche Rolle spielen können.

In den allermeisten Neuronenmodellen vom HH-Typ, wie auch in den bislang von unserer Gruppe publizierten Modellen, wird nicht zwischen unterschiedlichen Leckleitfähigkeiten differenziert. Meist gibt es einen Leckstrom der sich aus

$$I_L = g_L \cdot (V - V_L)$$

berechnet. V_L ist das durch die Leckleitfähigkeiten bestimmte Ruhepotential der Zelle für den Fall, dass keine weiteren spannungsabhängigen oder Liganden-gesteuerten Ströme aktiviert sind. Das Membranpotential V liegt dann auf V_L und der Netto-Leckstrom ist Null.

Die Leckleitfähigkeit g_L ist aber ein rein virtueller Wert, der sich physiologischerweise aus verschiedensten Leckleitfähigkeiten zusammensetzt.

$$g_L = g_{LNa} + g_{LK} + g_{LCl} + \dots$$

Das Leckpotential, also das Ruhemembranpotential ohne Aktivierung spannungs- oder Liganden-gesteuerter Ströme berechnet sich nach der allgemeinen Membrangleichung:

$$V_L = \frac{g_{LNa} \cdot V_{Na} + g_{LK} \cdot V_K + g_{LCl} \cdot V_{Cl} + \dots}{g_{LNa} + g_{LK} + g_{LCl} + \dots}$$

In den Lehrbüchern findet man meist die der Membrangleichung entsprechende sog. Goldman-Gleichung, die sich allerdings auf die Permeabilitäten und die Ionenkonzentrationen bezieht:

$$V_M = \frac{RT}{F} \cdot \ln \frac{p_{Na} \cdot [Na^+]_a + p_K \cdot [K^+]_a + p_{Cl} \cdot [Cl^-]_i}{p_{Na} \cdot [Na^+]_i + p_K \cdot [K^+]_i + p_{Cl} \cdot [Cl^-]_a}$$

In der Goldman-Gleichung muss das Konzentrationsverhältnis für negativ geladene Anionen umgedreht werden, was in der Membrangleichung schon in dem Gleichgewichtspotential berücksichtigt

ist. Für neuronale Modelle spielt die Goldman-Gleichung keine Rolle. Für alle praktischen Zwecke ist es deutlich einfacher mit der Membrangleichung zu arbeiten, auch weil sich im Gegensatz zu den Permeabilitäten die Leitfähigkeiten aus den Strom-Spannungsbeziehungen bestimmen lassen.

Will man die in der Goldman-Gleichung erscheinenden Ionenkonzentrationen auch in der Membrangleichung berücksichtigen, so kann man den Umweg über die Nernst-Gleichung zur Berechnung der Gleichgewichtspotentiale nehmen, welche durch die Ionenkonzentrations-Verhältnisse bestimmt sind:

$$V_X = \frac{R \cdot T}{Z_X \cdot F} \cdot \ln \frac{[X_a]}{[X_i]} \quad (3.3.1)$$

mit:

V_X : Gleichgewichtspotential eines Ions X (nicht nur Kationen)

$[X]$: Konzentration des Ions X im Intrazellulärraum (i) und Extrazellulärraum (a).

R : Molare Gaskonstante = 8,31447 J Mol⁻¹ K⁻¹

T : Absolute Temperatur in Kelvin. (1 K = 273,15 °C)

Z_X : Äquivalentzahl des Kations ($Z_{Na^+} = Z_{K^+} = +1$, $Z_{Cl^-} = -1$)

F : Faraday-Konstante = 96485,34 C Mol⁻¹

Bei 37,0°C ist $V_X = 61,54 \cdot \log \frac{[X_i]}{[X_a]}$ [mV]

Die für das Leck- bzw. Ruhepotential wesentlichen Ionenkonzentrationen für Na⁺ und K⁺ sind unter physiologischen Bedingungen relativ konstant und unterscheiden sich auch nur geringfügig in den verschiedenen Bereichen des Nervensystems. Die Konzentrationsunterschiede werden, trotz Leckströme, durch Ionenpumpen aufrechterhalten. Diese sind sozusagen das Ladegerät für die Ionenbatterien, das sich sogar dem Bedarf anpasst, indem es auf Veränderungen der Ionenkonzentrationen reagiert. Wesentliche Veränderungen der Ionenkonzentrationen sind daher nur unter pathologischen Bedingungen oder aber bei artifiziellen Änderungen zu experimentellen oder auch klinischen Zwecken zu erwarten, z.B. beim Einsatz einer kardiopflegerischen Lösung.

Dass trotzdem recht unterschiedliche Ruhemembranpotentiale gemessen werden können, liegt an der unterschiedlichen Ausprägung der verschiedenen Leckleitfähigkeiten, so wie ganz allgemein eine Veränderung der Membranpotentiale, bis zur Auslösung von Aktionspotentialen, im Wesentlichen durch Leitfähigkeitsänderungen erfolgt – durch Öffnen oder Schließen spannungsabhängiger oder Liganden-gesteuerten Ionenkanäle.

In Abb. 3.3.1 sind die Zusammenhänge zwischen Ionenkonzentrationen und Gleichgewichtspotentialen sowie Leitfähigkeiten und Membranpotentialen illustriert. Diese Abbildung ist dem „Neuron-Editor“ des

SimNeuron Lernmoduls entnommen, in dem sich auch die verschiedensten Parameter ändern lassen und deren Auswirkungen dargestellt werden. Voll funktionsfähige Demo Versionen können über www.virtual-physiology.com heruntergeladen werden.

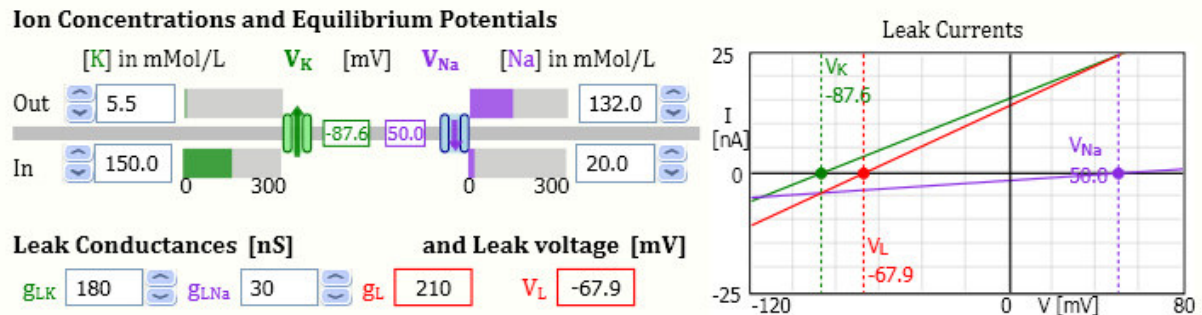


Abbildung 3.3.1: Zusammenhang zwischen Ionenkonzentrationen, Gleichgewichtspotentialen, Leitfähigkeiten und Leckpotential. Dieser Auszug ist aus dem Neuron-Editor des Lernprogramms SimNeuron, s. www.virtual-physiology.com.

In diesem Modell sind nur die Leckleitfähigkeiten für K⁺- und Na⁺-Ionen berücksichtigt, deren Verhältnis im Wesentlichen die Lage des Ruhemembranpotentials (RMP) bestimmt. Das RMP liegt näher am K⁺- als am Na⁺-Gleichgewichtspotential, weil die K⁺-Leckleitfähigkeit um ein Vielfaches größer ist als die für Na⁺. Beim Aktionspotential dreht sich dieses Verhältnis vorübergehend um, womit sich das Potential vorübergehend dem Na⁺-Gleichgewichtspotential nähert. Diese geschieht aber durch das Öffnen von spannungsabhängigen Kanälen, die hier nicht dargestellt sind.

Wie Abb. 3.3.2 zeigt, kann die Aktivierung der spannungsabhängigen Kanäle und somit die Auslösung von Aktionspotentialen aber sehr stark auch schon von Veränderungen der Ionenkonzentrationen und Leckleitfähigkeiten beeinflusst werden, wobei der entscheidende Faktor das dadurch veränderte Leckpotential ist.

Ausgangspunkt sowohl in Abb. 3.3.2-links als auch 3.3.3-links ist das in SimNeuron implementierte Standardneuron mit stabilem Ruhemembranpotential, in dem nur durch externen Reiz (hier eine Strominjektion von 5nA über 0,4ms (General Neuron)) ein Aktionspotential ausgelöst werden kann.

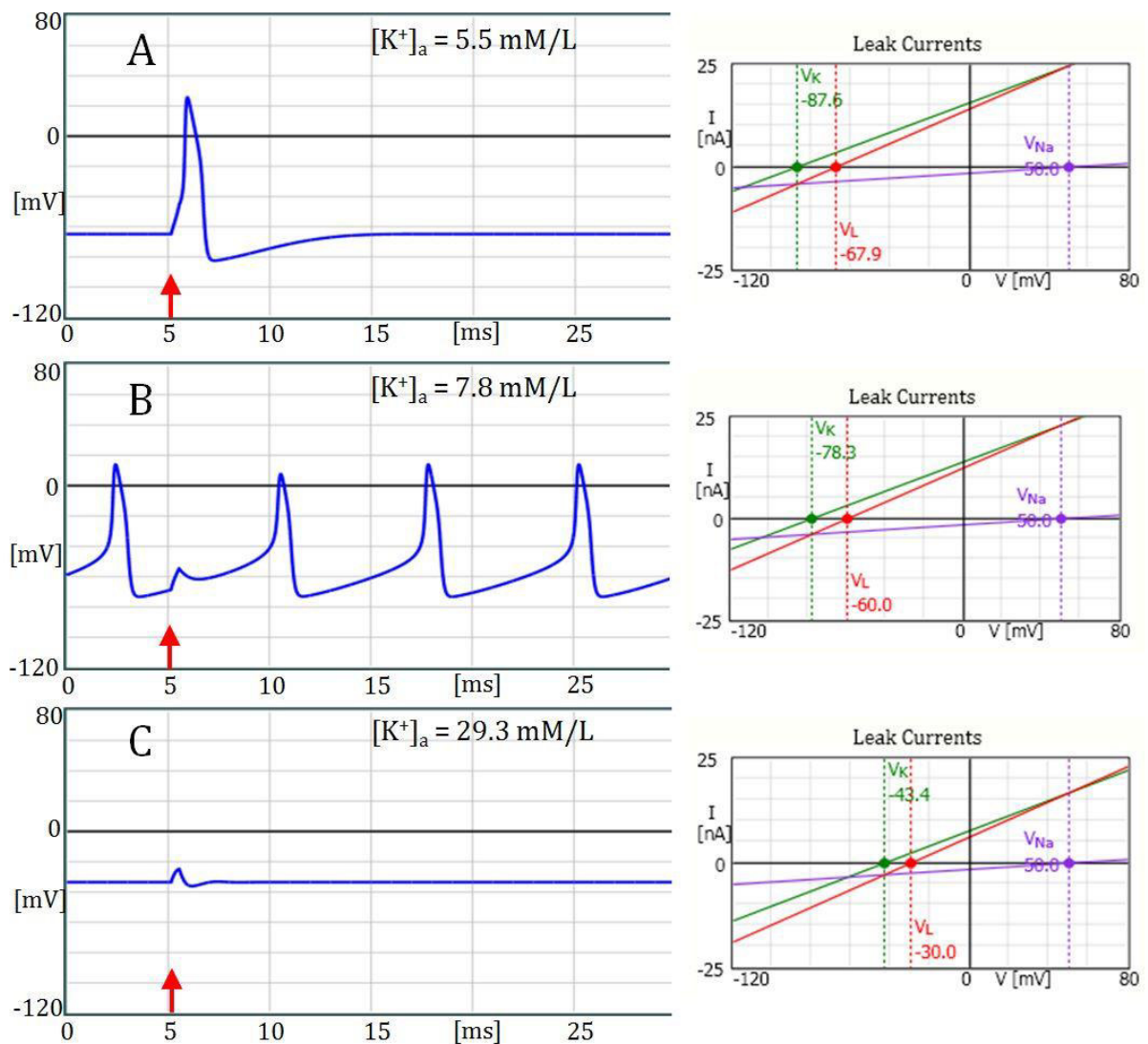


Abbildung 3.3.2: Aktivierung der spannungsabhängigen Kanäle durch Änderungen der äußeren K^+ -Ionenkonzentrationen. Links sind die Registrierungen des Membranpotentials im Current-Clamp Labor des Lernprogramms SimNeuron aufgetragen. Die roten Pfeile stellen einen relativ kurzen (0,4ms) externen Reiz von 5nA dar. Rechts sind die maximalen Ströme in Abhängigkeit von den Gleichgewichtspotentialen eingezeichnet.

Im oberen Beispiel (3.3.2-links) ist die Auswirkung einer extrazellulär erhöhter K^+ -Konzentration dargestellt. Da das K^+ -Gleichgewichtspotential der am stärksten bestimmende Faktor für das Ruhepotential ist, verschiebt sich auch dieses durch die Veränderung der extrazellulären K^+ -Konzentration. In diesem Beispiel, bei Verdopplung von $[K^+]_a$, werden aber schon die spannungsabhängigen Kanäle aktiviert, so dass es überhaupt kein Ruhepotential mehr gibt. Es kommt zu einer repetitiven Entladung von Aktionspotentialen. Die Lage des Leckpotentials ist gestrichelt eingezeichnet.

Bei weiterer, stärkerer Erhöhung des K^+ -Konzentration wird schließlich ein Bereich erreicht, in dem überhaupt keine APs mehr ausgelöst werden. Ursache ist, dass die Membran schon so weit depolarisiert ist, dass keine weiteren Ionenkanäle mehr geöffnet werden können, auch weil die Na^+ -Kanäle inaktiviert sind. Es kommt zu einem sog. Depolarisationsblock, wie er z.B. durch K^+ -reiche, kardiopflege Lösungen für Operationen am Herzen künstlich herbeigeführt wird (Huch, 2011). Entsprechendes passiert bei sog. depolarisierenden Muskelrelaxantien, welche zusätzliche, ansonsten durch Acetylcholin gesteuerte Kationenkanäle dauerhaft offenhalten und dadurch die Membran in einen Depolarisationsblock bringen.

Die unteren Beispiele (Abb. 3.3.3-A) illustrieren Auswirkungen veränderter Leckleitfähigkeiten. Auch durch eine Verdopplung der Na^+ -Leckleitfähigkeit g_{LNa} (Abb. 3.3.3-B) wird das Leckpotential so weit in depolarisierenden Richtung verschoben, dass es ebenfalls zu repetitiver Entladung kommt, ähnlich wie sie durch Erhöhung der extrazellulären K^+ -Konzentration hervorgerufen werden konnte (vergl. Abb. 3.3.2-B).

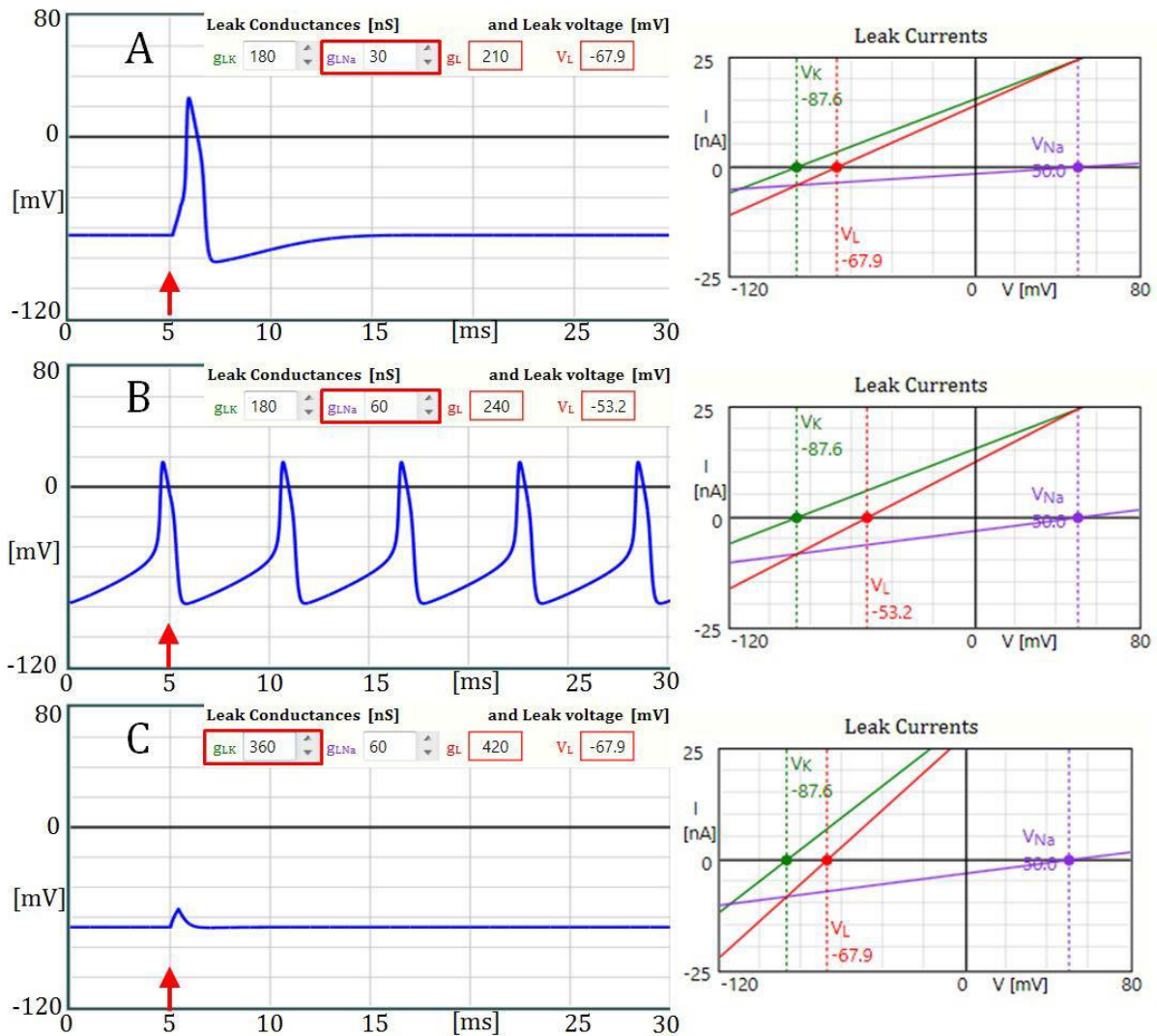


Abbildung 3.3.3: Aktivierung der spannungsabhängigen Kanäle durch Änderungen der Leckleitfähigkeiten. Links sind die Registrierungen des Membranpotentials im Current-Clamp Labor des Lernprogramms SimNeuron aufgetragen. Die roten Pfeile stellen einen relativ kurzen (0,4ms) externen Reiz von 5nA dar. Rechts sind die maximalen Ströme in Abhängigkeit von den Gleichgewichtspotentialen eingezeichnet.

Die Verschiebung des Leckpotentials in depolarisierender Richtung durch Verdopplung der Na^+ -Leckleitfähigkeit lässt sich wieder rückgängig machen indem man ebenfalls die K^+ -Leckleitfähigkeit verdoppelt. Allerdings, obwohl damit das vorherige Leckpotential und Ruhepotential wie in Abb. 3.3.2- links wiederhergestellt ist, führt dieselbe Strominjektion nun nicht mehr zur Auslösung eines AP. Der Strom scheint nur noch weitgehend passive Umladungen des Membranpotentials hervorzurufen, abgesehen von einem kleinen aber bezeichnenden Unterschwingen. Es rührt daher, dass die „Rebound“-Effekte auch der spannungsunabhängigen K^+ -Leckströme nun deutlich stärker geworden sind, wie es in der größeren Steilheit der K^+ -Ströme (Abb. 3.3.3-C, rechts) zum Ausdruck kommt. Vor allem aber ist es die insgesamt erhöhte Leitfähigkeit G bzw. der verringerte Widerstand R der Membran, die dazu führen, dass bei gleicher Stromstärke I nun geringere Potentialänderungen V zu verzeichnen sind - einfach nach dem Ohm'schen Gesetz ($V = I/G$ bzw. $V = R \cdot I$).

Dies gilt natürlich nicht nur für externe Stromapplikation, sondern auch für intrinsisch, physiologisch generierte Membranströme durch spannungsabhängige, Liganden-gesteuerte oder chemisch-physikalischen Einflüsse unterliegenden Kanälen.

Dies sind nur wenige Beispiele möglicher Auswirkungen von geänderten Ionenkonzentrationen und Leckleitfähigkeiten, die allerdings deutlich machen, dass es wichtig sein kann, je nach Fragestellung, diese sog. passiven Eigenschaften nicht nur unter einem allgemeinen Leckstrom zu subsummieren sondern auch deren möglicherweise physiologisch, pathologisch und auch klinisch relevanten Details berücksichtigen, so wie es mit dem hier beschriebenen Modellansatz möglich ist.

3.4 Neuronale Diversität

In Abschnitt 3.2 wurde das Einheitsneuron durch ein Neuron realistischer Größe und entsprechend modifizierten Modellparametern ersetzt. Dieses Modell-Neuron ist natürlich keineswegs repräsentativ für alle Neuronen. Es bedeutet nur, dass es ein Neuron dieser Größe und mit diesen elektrischen Eigenschaften geben könnte. Ansonsten können die Neuronen in den verschiedenen Bereichen des Nervensystems von sehr unterschiedlicher Form und Größe sein und recht unterschiedliches Entladungsverhalten aufweisen. Beispiele hierzu finden sich zuhauf in den (Neuro-) Physiologie Lehrbüchern (s. z.B. (Kandel et al., 1991)) und im Internet (z.B. mit der Suche nach „Neuronen-Typen“). Auch die Sensitivität der Neurone bis hin zur Form der Aktionspotentiale kann sehr unterschiedlich sein (Bean, 2007).

Sogar innerhalb eines Bereiches und einer Population von Neuronen bestimmter Funktion können Größe, Form der Neurone erheblich variieren. Mindestens genau so groß ist die Diversität der Neurone was die elektrischen Eigenschaften betrifft (Tchaptchet et al., 2015). Viel bedeutsamer als die Form der Aktionspotentiale ist das Kodierungsverhalten der Neurone, d.h. Veränderungen der Frequenz und des Musters der Aktionspotentiale unter dem Einfluss externer Reize. Die in dieser Hinsicht zu beobachtender Diversität ist enorm, wie auch anhand experimenteller Registrierungen der Neurodynamik Gruppe belegt werden kann.

Abb. 3.4.0.1 zeigt die Frequenz-Temperatur Kurven mit zugehörigen Impulsmustern peripherer Kälterezeptoren. Dies ist eine in ihrem grundlegenden Antwortverhalten exakt definierte und sehr einheitliche Population peripherer Sinnesrezeptoren. Alle zeigen die typische Maximum-Kurve der Entladungsfrequenz bei unterschiedlichen Temperaturen und die dabei zu beobachtenden systematischen Veränderungen des Impulsmusters. Trotzdem können die Frequenzwerte und auch die Impulsmuster der verschiedenen Rezeptoren bei gleichen Temperaturen sehr unterschiedlich ausfallen.

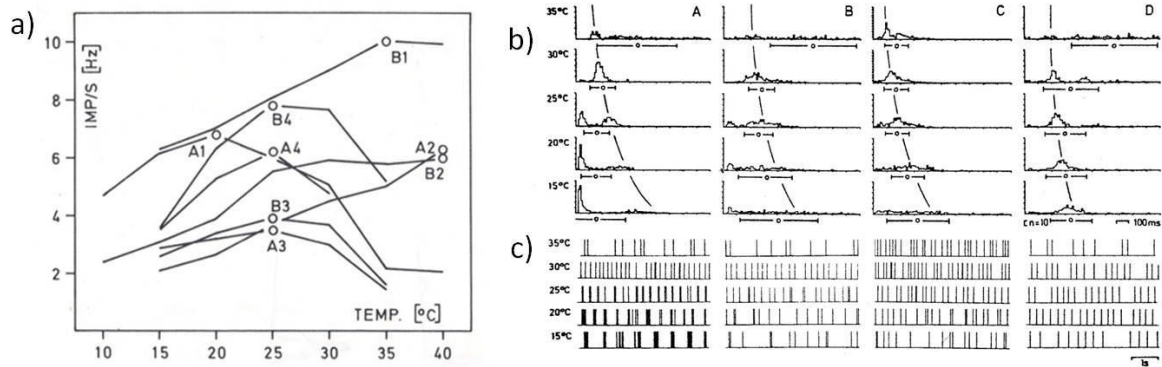
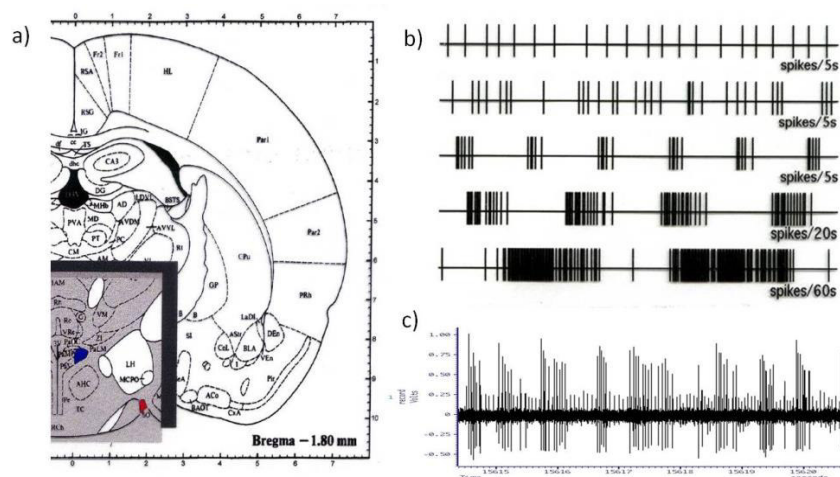


Abbildung 3.4.0.1: Die Temperaturkodierung peripherer Kälterezeptoren in der Katzenszunge (s.a. Bade et al. 1979, Braun et al. 1980): a) Frequenz-Temperatur Kurven, b) Intervall Histogramme, c) Zeitmuster der Aktionspotentiale, als normierte Impulse dargestellt.

Die Diversität zentralnervöser Neurone ist gegenüber denen peripherer Sinneszellen keineswegs geringer ausgeprägt wie die Registrierbeispiele in Abb. 3.4.0.2 zeigen. Alle diese Registrierungen sind von einer recht einheitlichen Population neurosekretorischer Zellen in den kleinen hypothalamischen Kerngebieten des Nucleus supra-opticus und Nucleus para-ventricularis (Abb. 3.4.0.2-a). Die unter gleicher Bedingungen in Hirnschnitten gemessenen Aktivitäten sind enorm, insbesondere hinsichtlich der für die Neurosekretion besonders relevanten Impulsmuster (Abb. 3.4.0.2-b). Derartige Unterschiede lassen sich selbst dann beobachten, wenn mit einer Messelektrode gleichzeitig von zwei oder mehr Neuronen abgeleitet wird (Abb. 3.4.4-c), womit kein Zweifel an exakt identischen Bedingungen bestehen kann. Die Unterschiede können ihre Ursache also nur in den endogenen Eigenschaften der Neurone und deren synaptischen Verknüpfungen haben.

Abbildung 3.4.0.2: Ausschnitt aus dem Hirnatlas der Ratte (a) mit farbiger Hervorhebung der neurosekretorischen Kerngebiete Nucleus para-ventricularis (blau) und Nucleus supra-opticus (rot). Zeitmuster extrazellulär registrierter Aktionspotentiale unterschiedlicher Zellen mit normierte Amplitude (b) und Originalregistrierung zweier gleichzeitig aktiver Zellen (c).



Dieser ausgeprägten Diversität soll durch die Einführung randomisierter Parameterwerte bei mathematischen Simulationen von Neuronen Rechnung getragen werden. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, einschließlich einiger Publikationen aus der eigenen Arbeitsgruppe (Braun et al., 1998; Finke et al., 2011; Huber et al., 2001; Postnova et al., 2009), blieb dies in Computermodellen bislang weitgehend unberücksichtigt. Dabei könnte die biologische Diversität von erheblichen funktioneller Relevanz sein. So könnte eine gewisse Streuung der Reiz-Reaktionskurven (wie in Abb. 3.4.0.1) für die zentralnervöse Kodierung peripherer Signale genutzt werden. Auch dass sich ein aus unterschiedlichen Neuronen zusammengesetztes neuronales Netz anders verhält als ein homogenes Netzwerk ist eigentlich zu erwarten. Dies gilt insbesondere für die neuronale Synchronisation, die bei vielen physiologischen Prozessen (z.B. Schlaf-Wach-Zyklen) sowie pathophysiologischen Veränderungen (z.B. Parkinson, Epilepsie) eine wichtige Rolle spielt (Cantero and Atienza, 2005; Jiruska et al., 2013; Raz et al., 1996; Schnitzler and Gross, 2005; Timofeev et al., 2012; Traub and Wong, 1982). Viele Erkrankungen sind mit veränderten Aktivierungskurven aufgrund von Kanalmutationen assoziiert (Ashcroft, 2006). Bei manchen Erkrankungen ist sogar eine etwas andere Verteilung der Neuronengröße als üblich / als bei einer gesunden Kontrollgruppe zu beobachten (Sweet et al., 2004).

Schon in dem Lernmodul SimNeuron, wie in allen Programmen der Virtual-Physiology Labore, wurde auf eine gewisse Diversität der Präparate Wert gelegt. Damit sollte nicht nur der bei realen Experimenten zu beobachtenden Diversität Rechnung getragen werden. Damit ist gleichzeitig dafür gesorgt, dass kein/e Student/in genau das gleiche Präparat erhält wie irgendein/e andere/r und somit auch nicht einfach die Werte von seinem/ihrer Nachbarn/in übernehmen kann. Vor allem aber sollten die virtuellen Labore so lebensnah wie möglich sein.

Dafür reicht es völlig aus, einen gewissen Streubereich vorzugeben, der von gleichverteilten Zufallszahlen gefüllt wird. Diese Gleichverteilung ist natürlich nicht unbedingt physiologisch, aber angesichts der Vielzahl derart randomisierter Parameterwerte wird niemand erkennen auf welcher Art von Verteilung die Randomisierung beruht.

Man erreicht mit dieser Vorgehensweise aber eine wohl auch für wissenschaftliche Simulationen gut brauchbare Diversität. Dies hängt nicht nur damit zusammen, dass es sehr viele Parameterwerte sind, die randomisiert werden. Es liegt z.T. auch daran, dass dieses Modell durch einige Parameter erweitert wurde (s. Abschn. 3.3), die selbst nicht direkt in die Gleichungen eingehen aber in einer z.T. komplexen Form die dortigen Größen bestimmen. Damit werden aus den Gleichverteilungen physiologisch recht plausibel aussehende Verteilungen. Dies gilt beispielsweise für die durch die Ionenkonzentrationen

bestimmten Gleichgewichtspotentiale, wo die Nernst-Gleichung aus den Gleichverteilungen Lognormal-Verteilungen macht.

Außerdem ist es recht schwer überhaupt Informationen hinsichtlich der Verteilungen der verschiedenen Neuronenparameter zu finden. Deren Werte und die Form der Verteilungen dürften sich zudem in verschiedenen Neuronenpopulationen erheblich unterscheiden. Einzig die Größe der Neuronen, wodurch sich Membrankapazität als funktionell wichtiger Parameter bestimmt, ist einigermaßen konsistent als lognormalverteilt beschrieben. Aber auch in diesem Fall dürften die Werte in verschiedenen Neuronenpopulation, z.T. sogar innerhalb eines Kerngebiets (z.B. im Vergleich magno- und parvo-zellulärer Neurone im neuroendokrinen Hypothalamus-Kernen (Rodieck and Watanabe, 1993)) sehr unterschiedlich ausfallen.

Einige Parameterwerte, wie die der Ionenkonzentrationen, sollten unter physiologischen Bedingungen relativ einheitlich sein. Andere Größen und Funktionen, wie die spannungsabhängigen (In-) Aktivierungskurven, dürften angesichts der Vielzahl unterschiedlicher Ionenkanäle und deren unterschiedlicher Ausprägung eine erhebliche Diversität aufweisen.

Wenn man nicht weiß, wie eine Verteilung aussieht, so nimmt man häufig einfach die Gaußsche Normalverteilung unter der stillschweigenden Annahme unüberschaubar vieler Einflüsse. Außerdem gibt es hierfür einen gut fundierten Algorithmus zu dessen numerischen Implementierung – den sog. Box-Muller-Algorithmus (Box and Muller, 1958). In vielen Modellen, so auch in SimNeuron, wird der Box-Muller-Algorithmus zur Implementierung von sog. Gaußschen weißem Rauschen benutzt. Die Normalverteilung hat allerdings den Nachteil, dass, zumindest im Prinzip, immer auch negative Werte auftreten können, was natürlich für viele physiologischen Größen, wie Ionenkonzentrationen, keinen Sinn macht. Das ließe sich selbstverständlich durch eine Abfrage im Programmcode verhindern, was allerdings keine sonderlich elegante Lösung ist.

Angesichts der Unkenntnis der wirklichen Verteilungsformen bin ich erst mal bei der einfachen und schon in SimNeuron bewährten Strategie geblieben, mit gleichverteilten Basisparametern zu arbeiten. Es wird hier ja auch nicht der Anspruch erhoben, eine bestimmte Neuronenpopulation entsprechend ihrer physiologischen Realität, einschließlich ihrer Diversität nachzubilden. Diese Möglichkeit besteht beim derzeitigen Kenntnisstand überhaupt nicht. Man weiß aber (s. oben), dass es auch innerhalb einer Neuronenpopulation bezüglich der Aktivität und Sensitivität einzelner Neurone sehr wohl eine ausgesprochene Diversität gibt. Hier wird ein Konzept vorgestellt, wie sich dies auch in Computersimulationen, z.B. zur Untersuchung neuronaler Synchronisation, auf einfache aber

physiologisch plausible Weise implementieren lässt, auf der Grundlage von Gleichverteilungen. In dieser Arbeit werden auch nur die Auswirkungen der hier benutzten Randomisierung auf Neurone vom Typ des oben vorgestellten, einerseits vereinfachten und andererseits erweiterten Hodgkin-Huxley Modells beschrieben. Aber die gleiche Strategie lässt sich natürlich auch bei zusätzlich eingeführten Ionenströmen nutzen.

Auch wenn es in diesem einfachen HH-Modell nur zwei spannungsabhängigen Ströme gibt, lassen sich eine ganze Reihe physiologisch relevanter Unterschiede im Entladungsverhalten der randomisierten Neurone aufzeigen. So werden einige Neurone Spontanentladungen, aufweisen, gegebenenfalls sehr unterschiedlicher Frequenz, während andere Neurone stabile Ruhemembranpotentiale (RMP) einnehmen, mit ebenfalls recht variablen Werten. Dies kann man schon in SimNeuron im Antwortverhalten der unterschiedlichen Neurone auf Strominjektionen sehen – beispielsweise hinsichtlich der Triggerschwelle oder der Frequenz auslösbarer Aktionspotentialen. In SimNeuron wurde aus didaktischen Gründen darauf geachtet, dass alle Neurone, ohne zusätzliche Manipulationen, ein stabiles Membranpotential aufweisen. Ohne diese Restriktionen sind etwa 20% der Neurone spontan aktiv während die restlichen 80% von sich aus keine Aktionspotentialen generieren – was, nach Schätzungen von Kollegen, einem realistischen Verhältnis nahekommen könnte – wenngleich man auch hierzu in der Literatur wenig Angaben findet.

Die numerische Implementierung der Diversität erfolgt nach dem immer wieder gleichen Muster, mit Ausnahme der Neuronengröße. Grundlage ist eine Gleichverteilung um einen Mittelwert mit einer vorgegebenen Streubreite, i.A. durch „0“ bzw. „v“ im Subskript der Parameternamen gekennzeichnet. Der Computer liefert Zufallszahlen Z zwischen 0 und 1. Damit lässt sich folgende allgemeine Gleichung zur Festlegung eines Zufallswertes X formulieren:

$$X = X_0 - X_v (Z - 0,5)$$

3.4.0.1

Der Wert -0,5 sorgt dafür, dass die Zufallswerte nicht nur in positiver Richtung streuen, sondern zu gleichen Teilen zu höheren und zu niedrigeren Werten um den Mittelwert X_0 .

In den folgenden Beispielen sind Mittelwerte eingesetzt, die den Werten des Standardneurons in dem SimNeuron-Lernprogramm entsprechen. Auch die Streubreite entspricht jenen Werten, wie sie der Generierung randomisierter Neurone in SimNeuron zugrunde liegen.

In den nachfolgenden Abschnitten wird zunächst beschrieben, wie sich aus den nach obigem Ansatz gleichverteilten Ionenkonzentrationen lognormale Verteilungen der Gleichgewichtspotentiale ergeben (3.4.1). Dies sind mit den wichtigsten Modellparametern, die im gesamten Gleichungssystem zu finden sind.

Dies gilt insbesondere auch für die spannungsabhängigen Ströme. In diesem Fall kommen aber weitere wichtige Parameter mit ins Spiel (3.4.2). Dies sind neben den Maximalwerten der Leitfähigkeit vor allem die Parameter der Aktivierung und Inaktivierung der Ionenströme deren Werte sich zudem dynamisch verändern. Auch bei Gleichverteilung der wichtigsten Kenngrößen der zugrundeliegenden Boltzmann-Funktionen (Steilheit und Halbaktivierung), können die Verteilungen, abhängig vom Aktivierungsgrad, sehr unterschiedlich aussehen. Dabei sind die dynamisch wichtigsten Parameter, die Zeitkonstanten der Aktivierung und Inaktivierung noch überhaupt nicht berücksichtigt, deren Auswirkungen letztlich nur in der Auslösbarkeit und dem Verlauf der Aktionspotentiale erkennbar ist.

Im Abschnitt 3.4.3 geht es nochmal zurück zu den sog. passiven Neuroneneigenschaften. Hier wird der Leckstrom allerdings nicht wie sonst meist üblich aus explizit vorgegebenen Werten für das Leckpotential und die Leckleitfähigkeit berechnet ($I_L = g_L \cdot (V - V_L)$). Die Leckleitfähigkeit setzt sich, physiologisch korrekt, aus unterschiedlichen Leckleitfähigkeiten zusammen. Auch wenn, wie hier, nur die Na^+ - und K^+ -Leckleitfähigkeiten berücksichtigt sind, ergibt sich aus deren Gleichverteilung schon eine näherungsweise Trapezoide-Verteilung der gesamten Leckleitfähigkeit. Vor allem kommen aber auch hier wieder die oben schon erwähnten Gleichgewichtspotentiale mit ins Spiel. Aus der Kombination aller ursprünglichen Gleichverteilungen, zeigt sich schließlich beim Leckstrom eine annähernde Normalverteilung, die allerdings begrenzt ist.

Schließlich gibt es aber auch noch einen wichtigen Parameter, bei dem nicht auf Gleichverteilungen zurückgegriffen werden kann. Dies ist die offensichtlich lognormal verteilte Größe der Neurone (Abschn. 3.4.4). Auch wenn dieses Modell ein sog. „punktförmiges“ Neuron repräsentiert, also beispielsweise keine räumlichen Strukturen oder verschiedene Kompartimente berücksichtigt, ist die Neuronengröße doch ein wesentlicher, mit bestimmender Faktor der neuronalen Erregbarkeit indem sie die Größe der durch die Ionenströme umzuladenden Membrankapazität bestimmt. Für diesen Fall der Lognormal-Verteilung kann ich nun auf einen Algorithmus zurückgreifen, der sich aus den Befunden zur lognormalen Verteilung der Gleichgewichtspotentiale auf Grundlage gleichverteilter Ionenkonzentrationen ergeben hat. Dieser Algorithmus ist im Vergleich zu anderen Ansätzen recht einfach zu handhaben und zudem sehr flexibel – auch zur Generierung unterschiedlicher Verteilungen, worauf im Abschnitt 3.4.4 noch näher eingegangen wird.

3.4.1 Ionenkonzentrationen und Gleichgewichtspotentiale

Die Ionenkonzentrationen sind ausgesprochen wichtige Parameter der neuronalen Dynamik, da deren Konzentrationsunterschiede im Intra- und Extrazellulärraum entsprechend der Nernst-Gleichung die Gleichgewichtspotentiale bestimmen. Dies wirkt sich nicht nur auf das virtuelle Leckpotential aus, sondern auch auf jeden einzelnen spannungsabhängigen Strom.

In der Membrangleichung sind die Ionenkonzentrationen allerdings meist nur implizit und sehr indirekt durch die Gleichgewichtspotentiale repräsentiert. Man kann daher auch bei der Randomisierung der Ionenkonzentrationen von der vereinfachten Annahme einer Gleichverteilung ausgehen, in der Erwartung, dass sich dies im Hinblick auf die in der Membrangleichung zu findenden Gleichgewichtspotentiale ohnehin ändern wird. Entsprechend der Nernst-Gleichung ist es der Logarithmus der Konzentrationsverhältnisse, woraus sich das jeweilige Gleichgewichtspotential bestimmt.

Damit erhält man aus gleichverteilten Ionenkonzentrationen für die Gleichgewichtspotentiale logarithmische Verteilungen entweder links- oder rechtssteiler Form. Diese Form ergibt sich, wenn die jeweiligen Streubereiche der Konzentrationen recht weit auseinander liegen und sich zumindest nicht überlappen. Wenn der Wert der Konzentrationsverhältnisse kleiner 1 ist, wenn also der Logarithmus negativ wird, wie im Fall der K^+ -Konzentrationen, erhält man eine rechtssteile Verteilung. Im umgekehrten Fall, wie bei Natrium, wird die Verteilung linkssteil. Weitere Verteilungsformen, die an anderer Stelle wichtig sein können, werden unten noch näher besprochen.

Die hier der Randomisierung zugrundeliegenden Mittelwerte und Streubreiten der Ionenkonzentrationen sind in Tab 3.4.1.1 aufgelistet. Den zugehörigen Programmcode zur deren Randomisierung zeigt das Listing 3.4.1.1. Ein Beispiel der sich daraus ergebenden Gleichverteilungen der Ionenkonzentrationen und der daraus resultierenden Verteilungen der Gleichgewichtspotentiale zeigt Abb. 3.4.1.1.

Tabelle 3.4.1.1: Mittelwerte und Streubreiten (durch „0“ bzw. „v“ am Ende des Subskripts gekennzeichnet) der extrazellulären und intrazellulären K^+ - und Na^+ -Konzentrationen.

Konzentration [mMol/L]	K^+		Na^+	
Außen	$[K^+]_{out0} = 5$	$[K^+]_{out,v} = 5$	$[Na^+]_{out0} = 130$	$[Na^+]_{out,v} = 40$
Innen	$[K^+]_{in0} = 150$	$[K^+]_{in,v} = 50$	$[Na^+]_{in0} = 20$	$[Na^+]_{in,v} = 20$

Listing 3.4.1.1: Programmcode zur Ziehung gleichverteilter Zufallswerte der intra- und extrazellulären K^+ -Konzentrationen mit Berechnung der K^+ -Gleichgewichtspotentiale nach der Nernst-Gleichung.

```
## Die Konstante in der Nernst-Gleichung R,T,Z und F sind vordefiniert
## reelle Zufallszahlen z1 und z2 aus ]0; 1[
z1 = random.ranf()
k_con_out = k_con_out0 + k_con_out_v * (z1 - 0.5)
z2 = random.ranf()
k_con_in = k_con_in0 + k_con_in_v * (z2 - 0.5)
## liefert aus den Zufallszahlen das Gleichgewichtspotential zurück
Vk = (R*T/Z*F)*log(k_con_out/k_con_in)
## log(x) liefert den natürlichen Logarithmus aus (also ln)
## log10(x), aber den 10er Logarithmus (also log)
```

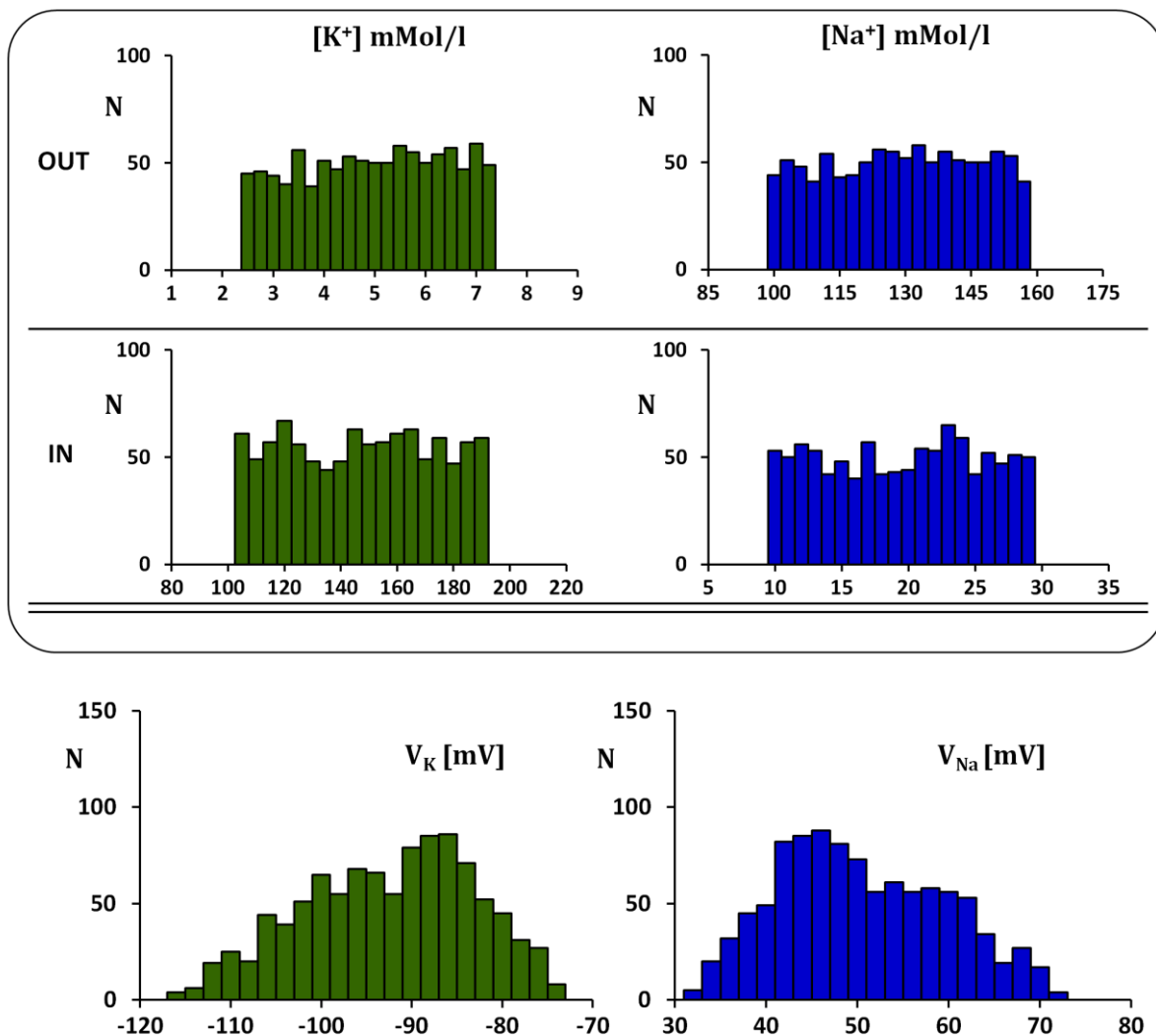


Abbildung 3.4.1.1: Rechteckförmige Verteilung der extrazellulären (out) und intrazellulären (in) Ionenkonzentrationen für K^+ (grün), und Na^+ (blau) und die sich daraus ergebenden Lognormal-Verteilungen der Gleichgewichtspotentiale ($n=1000$ Ziehungen). Die Klassenbreite sind für die Ionenkonzentrationen 1mMol/L und für die Leitfähigkeiten 5nS.

3.4.2 Passive Ströme

In den meisten Modellen ist die Gesamtheit der passiven Ionenströme in einem einzigen Leckstrom I_L zusammengefasst, der in folgender Form in die Membrangleichung eingeht:

$$I_L = g_L \cdot (V - V_L) \quad (3.4.2.1)$$

V ist das Membranpotential mit g_L als der Gesamtheit der Leckleitfähigkeiten und einem den verschiedenen Gleichgewichtspotentialen zusammengesetzten Leckpotential V_L , in dem dann aber auch die unterschiedlichen Leckleitfähigkeiten zu berücksichtigen sind.

Bei den beiden hier betrachteten K^+ - und Na^+ -Leckströmen führt dies zu folgender, im Prinzip beliebig erweiterbare Gleichung:

$$V_L = \frac{g_{LK} \cdot V_K + g_{LNa} \cdot V_{Na}}{g_{LK} + g_{LNa}} \quad (3.4.2.2)$$

Die Randomisierung der Gleichgewichtspotentiale V_K und V_{Na} aus gleichverteilten Ionenkonzentrationen $[K^+]_{out}$, $[K^+]_{in}$, $[Na^+]_{out}$, $[Na^+]_{in}$ entsprechend der Nernst-Gleichung wurde oben schon beschrieben (3.4.1).

Wenn man ebenfalls wieder gleichverteilte Leitfähigkeiten annimmt, so ergibt sich für die Gesamtleitfähigkeit, bei nur 2 Einzelleitfähigkeiten, eine trapezförmige Verteilung (s. Abb. 3.4.2.1, rechts).

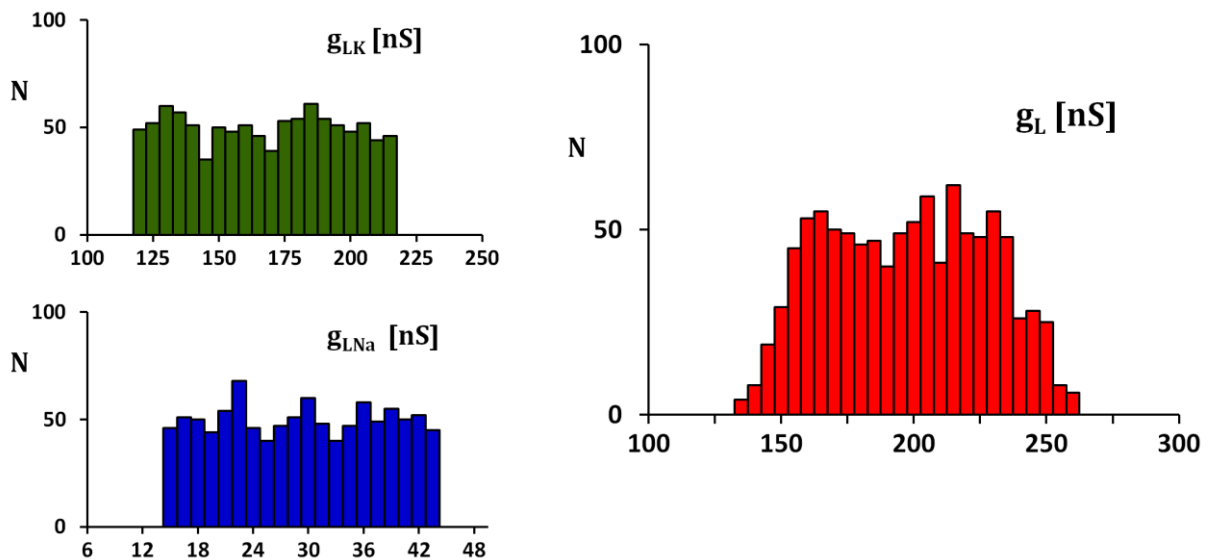


Abbildung 3.4.2.1: Rechteckförmige Verteilung der Kalium- (grün), und Natrium- (blau) Leckleitfähigkeiten und der sich daraus ergebenden trapezförmigen Verteilung der gesamten Leckleitfähigkeit g_L (rot) bei $n=1000$ Ziehungen. Die Klassenbreite ist $5nS$.

Die diesen Verteilungen zugrunde liegenden Mittelwerte und Streubreiten sind in Tab. 3.4.2.1 gelistet. Der Algorithmus ist in Listing 3.4.2.1 aufgeführt, einschließlich der Berechnung der sich aus den Konzentrationsverhältnissen ergebenden Gleichgewichtspotentiale.

Tabelle 3.4.2.1: Mittelwerte und Streubreiten zur Implementierung randomisierter, gleichverteilter K^+ - und Na^+ -Leckleitfähigkeiten.

	K^+		Na^+	
Leckleitfähigkeit [nS]	$g_{LK0} = 170$	$g_{LKv} = 100$	$g_{LNa0} = 30$	$g_{LNav} = 30$

Listing 3.4.2.1: Programm-Algorithmus zur Ziehung randomisierter Leckleitfähigkeitswerte für Kalium und Natrium mit Berechnung der gesamten Leckleitfähigkeit.

```

## reelle Zufallszahlen z1 und z2 aus ]0; 1[
z1 = random.ranf()
glk = glk0 + glkv * (z1 - 0.5)
z2 = random.ranf()
glna = glna0 + glnav * (z2 - 0.5)
## liefert aus den Zufallszahlen die gesamte Leckleitfähigkeit zurück
gl = glk + glna

```

Wenn weitere Einzelleitfähigkeiten, wie z.B. für Chlorid, berücksichtigt werden, wird sich die Verteilung immer mehr abrunden und einer Normalverteilung annähern. Sie wird allerdings immer entsprechend der Summe der minimalen und maximalen Werte der Einzelverteilungen begrenzt bleiben.

Zur Berechnung des Leckpotentials entsprechend Gl. 3.4.2.2 braucht man jedoch nicht nur die Summe der Einzelleitfähigkeiten im Dividenden. Jede einzelne erscheint zudem oberhalb des Bruchstrichs als Multiplikationsfaktor der zugehörigen Gleichgewichtspotentiale.

Bringt man die verschiedenen Verteilungen nun entsprechend der Membrangleichung zusammen, so ist von einer Gleichverteilung nicht mehr viel zu sehen. Aus den Gleichverteilungen werden die zunächst lognormale und trapezförmige Verteilungen, und diese führen zu einer Verteilung welche fast wie eine Normalverteilung aussieht, aber wiederum begrenzt ist.

In die Berechnung des Leckstroms geht auch das aktuelle Membranpotential mit ein, womit sich für den Leckstrom keine allgemeingültige Verteilung angeben lässt. Solange sich das Membranpotential im Bereich des Leckpotentials bewegt, wird auch der Leckstrom eine dem Leckpotential ähnliche Verteilung annehmen. Bei stärkeren Veränderungen, wie im Verlauf eines Aktionspotentials wird sich aber auch die Verteilung des Leckstroms in dynamischer Form verändern. Liegt das Membranpotential weit weg von dem Leckpotential, werden die Variabilität des Leckpotentials im Vergleich zu der nun sehr großen treibenden Kraft ($V - V_L$) keine größere Rolle mehr spielen. Dafür kommt die trapezförmige Verteilung der Gesamtleitfähigkeit als Multiplikationsfaktor stärker zum Tragen, wodurch sich zudem die Verteilung verbreitert (Abb. 3.4.2.3). Allerdings werden in solchen Fällen ohnehin viel stärker als die Leckströme die spannungsabhängigen Ionenströme mit ins Spiel kommen, bei denen nicht nur die treibende Kraft, sondern auch die Leitfähigkeiten von den Änderungen des Membranpotentials abhängig sind.

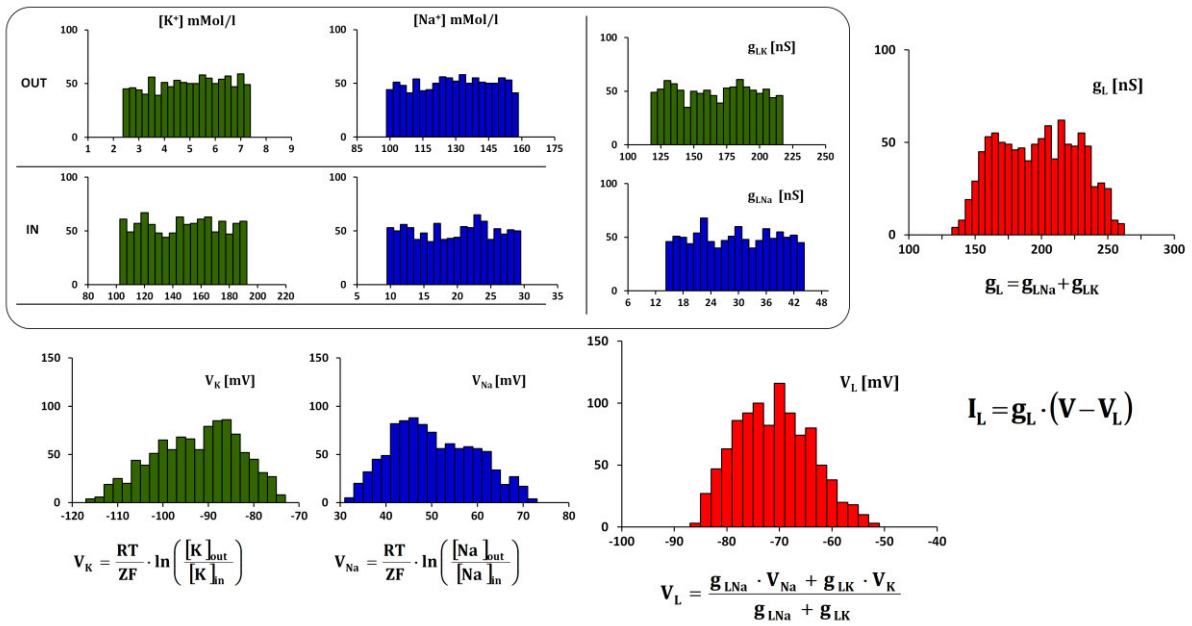


Abbildung 3.4.2.2: Zusammenfassung der für die passiven Leck-Ströme relevanten Verteilungen bei $n=1000$ Ziehungen. Die Klassenbreite sind für die Potentiale 2mV, für die Ionenkonzentrationen 1mMol/L und für die Leitfähigkeiten 5nS.

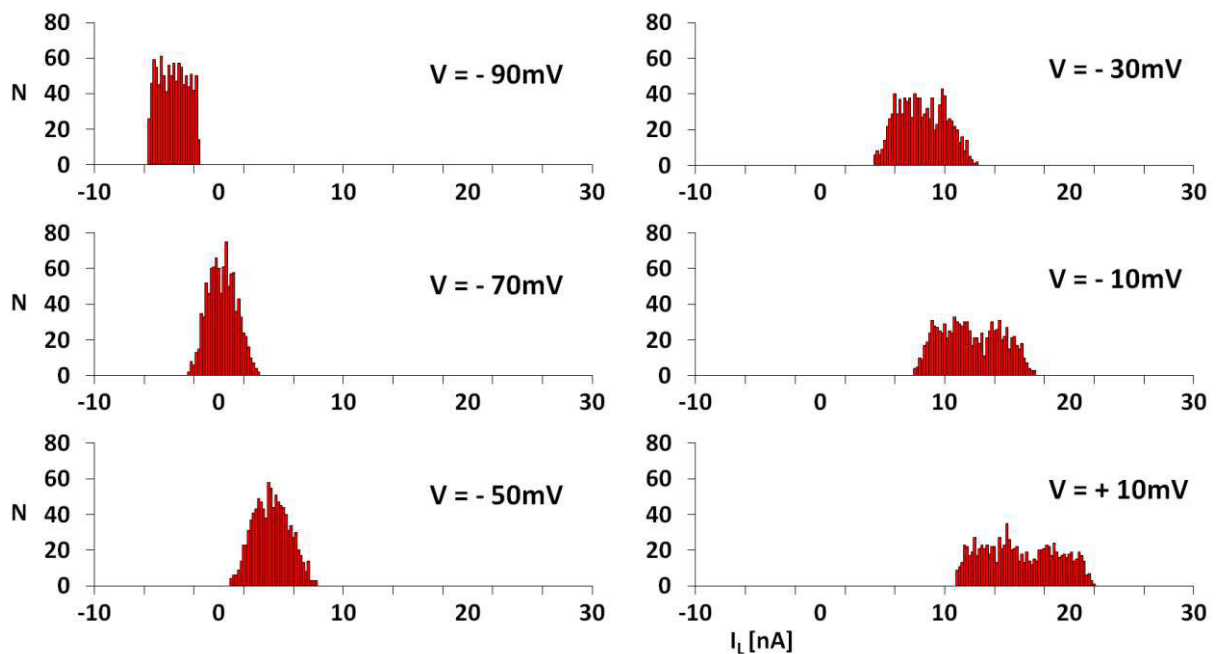


Abbildung 3.4.2.3: Verteilung der Leckströme I_L bei unterschiedlichen Membranspannungen V bei $n=1000$ Ziehungen. Die Klassenbreite ist 1nA.

3.4.3 Spannungsabhängige Ionenströme

Maximale Leitfähigkeiten, Steilheit, Halb-Wert der (In-) Aktivierung und Zeitkonstanten.

Die spannungsabhängigen Ströme sind, im Gegensatz zu den passiven Ionenströmen, nicht nur abhängig vom der treibenden Kraft ($V - V_x$), sondern auch von dem spannungsabhängigen Öffnungszustand der für den jeweiligen Strom bestimmenden Ionenkanäle. Anders als bei passiven Strömen ist die Leitfähigkeit g also nicht konstant, sondern verändert sich als Funktion des Membranpotentials. Die maximale Leitfähigkeit $g_{x,max}$ eines bestimmten Kanaltyps x ist erreicht, wenn alle diese Kanäle geöffnet sind. Der relative Anteil der geöffneten Kanäle wird durch einen Aktivierungsfaktor a beschrieben. Hierzu kommt gegebenenfalls ein Inaktivierungsfaktor b (s. Abschn. 3.1). Daraus ergibt sich die allgemeine Stromgleichung:

$$I_x = g_{x,max} \cdot a_x \cdot b_x \cdot (V - V_x) \quad (3.4.3.1)$$

Wenn diese Ionenkanäle nur für eine bestimmte Art von Ionen durchlässig sind (spezifische Ionenkanäle), ist deren Gleichgewichtspotential V_x durch deren Konzentrationsverhältnisse entsprechend der Nernst-Gleichung vorgegeben (Gl. 3.3.1).

Dies gilt beispielsweise für die hier betrachteten Na^+ - und K^+ -Kanäle wie sie i.A. dem Aktionspotential von Nervenzellen zugrunde liegen, wobei die K^+ -Kanäle zudem ohne Inaktivierung auskommen. Seit den bahnbrechenden Arbeiten von HH (Hodgkin and Huxley, 1952) wird meist Schreibweise folgende benutzt mit m , n , und h als Bezeichnungen für die Aktivierungs- bzw. Inaktivierungsvariablen:

$$I_K = g_{K,max} \cdot n \cdot (V - V_K) \quad (3.4.3.2)$$

$$I_{Na} = g_{Na,max} \cdot m \cdot h \cdot (V - V_{Na}) \quad (3.4.3.3)$$

Im Fall von sog. unspezifischen Ionenkanälen, die für mehrere Ionenarten durchlässig sind, wird das Gleichgewichts- bzw. Umkehrpotential für diesen Strom nach Gleichung 3.4.2.2 entsprechend derer Durchlässigkeit (Leitfähigkeit) für die unterschiedlichen Ionen berechnet. Die Berechnung und auch die Randomisierung solcher zusammengesetzten Parameterwerte g_x und V_x entspricht somit die in Abschnitt 3.4.2 beschriebene, allgemeingültige Vorgehensweise.

Die spannungsabhängige Aktivierung und Inaktivierung lässt sich, wie in Abschnitt 3.1 dargestellt, am einfachsten und vor allem auch in Übereinstimmung mit der experimentellen Vorgehensweise (Abb. 3.4.3.1) anhand von Boltzmann-Funktionen beschrieben, die ohnehin sigmoidale Daten besser fitten als sonst übliche Funktionen wie z.B. die Hille-Kurve (Heidel, 1999).

$$y = A + \frac{B - A}{1 + e^{\frac{(V50 - V)}{slope}}}$$

(3.4.3.4)

Wobei A und B die minimale und maximale Werte repräsentieren und $V50$ die Halb-Potentiale. Wenn $A = 0$ und $B = 1$, ergibt dies genau die Aktivierungsgleichung aus Tab. 3.1.4.4 für Natrium und Kalium und wenn $A = 1$ und $B = 0$ die Na^+ -Inaktivierung.

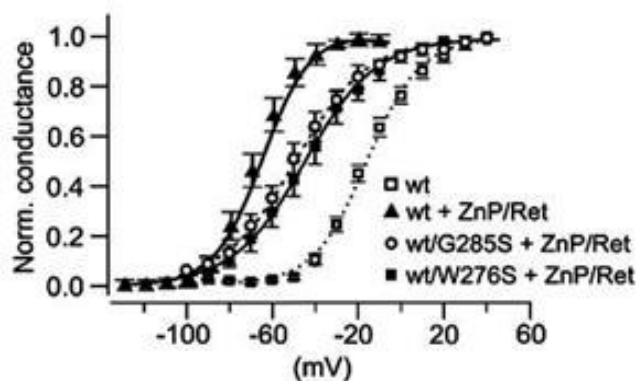


Abbildung 3.4.3.1: Beispiele verschiedener an Boltzmann Funktionen gefitteter spannungsabhängigen Aktivierungskurven aus experimentellen Messungen genetisch-modifizierten Ionenkanäle und unter Applikation von ZnP/Ret. (Leitner et al., 2012)

Bei spannungsabhängigen Ionenströmen gibt es neben der Leitfähigkeit, was in diesem Fall die Maximalleitfähigkeit ist, also noch zwei weiteren Parameter, die einer gewissen Diversität unterworfen sind, und bei denen die Randomisierung berücksichtigt werden sollten – die Steilheiten und Halb- (In-) Aktivierungspotentiale der Leitfähigkeiten.

Beim Betrachten experimenteller Daten im Vergleich verschiedener Publikationen gewinnt man den Eindruck, dass diese Parameter einer erheblichen Variabilität unterliegen. Es gibt aber wenig konkrete experimentelle Daten so wie beispielsweise bei (Stuhmer et al., 1989a; Stuhmer et al., 1989b). Dort wurden in *Xenopus* Oozyten wild-Type Na^+ -Kanäle sowie einige deren Mutanten exprimiert, um danach in Patch-Clamp Experimenten die Ströme zu messen, woraus wiederum die Na^+ -Aktivierungs- und Inaktivierungskurven bestimmt und an Boltzmann Funktionen gefittet wurden. Erwartungsgemäß waren bei einigen Mutationen im Vergleich zu den wild-Type Kanälen erhebliche Verschiebungen der Halbpotentiale und Veränderungen der Steigung zu beobachten, wie sie auch bei den Manipulationen

in Abb. 3.4.3.1 zu sehen sind. In der Tabelle bei (Stuhmer et al., 1989a) sind aber zudem die Standardabweichungen bei Messungen nach Expressieren eines bestimmten Kanal-Typ angegeben, in denen sich ebenfalls schon eine erhebliche Variabilität zeigt. Beim Expressieren von wild-Type Kanälen beispielsweise erstreckt sich bei der Na⁺-Halbaktivierung der Bereich der Standardabweichungen über mehr als 40% des Mittelwerts (32 ± 7 mV) und bei einigen Mutationen kann er sogar noch deutlich höher liegen. Ähnliches gilt für die Inaktivierung und auch für die Steigungen der Boltzmann-Funktion. Eine anscheinend sogar noch stärkere Streuung findet man bei den Maximalströmen für die, neben den Mittelwerten allerdings nicht die Standardabweichungen, sondern die Bereichsgrenzen angegeben sind. Diese reichen im Fall der wild-type Kanäle von 79 bis 1676 pA bei einem Mittelwert von 709 pA.

In Tab. 3.4.3.1 sind die Mittelwerte und Streubereiche aufgelistet wie sie hier zur Randomisierung der spannungsabhängigen Na⁺- und K⁺-Ströme entsprechend der Neuronenmodelle im SimNeuron Labor verwendet wurden. Auf dieser unteren Ebene wurden ebenfalls wieder einfache Gleichverteilungen angenommen. Listing 3.4.3.1 zeigt den Programmcode zur Randomisierung der K⁺-Kanal Maximalleitfähigkeiten und Aktivierungskurven. Die Randomisierung der Na⁺-Kenngrößen erfolgt nach dem gleichen Prinzip.

Tabelle 3.4.3.1: Mittelwerte und Streubereiche (Subskripts 0 bzw. v) verschiedener Kenngrößen spannungsabhängiger K⁺- und Na⁺-Ströme.

	K ⁺		Na ⁺	
Maximale Leitfähigkeiten [μ S]	$g_{Kmax0} = 3$	$g_{Kmaxv} = 4$	$g_{Na max0} = 3.5$	$g_{Namaxv} = 5$
Halb-Aktivierungspotentiale [mV]	$V_{hK0} = -40$	$V_{hKv} = 20$	$V_{hNa0} = -30$	$V_{hNav} = 20$
Halb-Inaktivierungspotentiale [mV]			$V_{hiNa0} = -55$	$V_{hiNav} = 40$
Steilheit der Aktivierungskurven [mV^{-1}]	$s_{K0} = 0.12$	$s_{Kv} = 0.12$	$s_{Na0} = 0.14$	$s_{Nav} = 0.14$
Steilheit der Inaktivierungskurve [mV^{-1}]			$s_{iNa0} = 0.12$	$s_{iNav} = 0.12$
Zeitkonstante der Aktivierung [ms]	$\tau_{K0} = 1.8$	$\tau_{Kv} = 1.8$	$\tau_{Na0} = 0.1$	$\tau_{Nav} = 0.10$
Zeitkonstante der Inaktivierung [ms]			$\tau_{iNa0} = 1.5$	$\tau_{iNav} = 1.5$

Ergebnisse dieser Randomisierungen sind in Abb. 3.4.3.2 dargestellt. Aus der Kombination der in den oberen beiden Reihen (A-B) dargestellten Gleichverteilungen der Halbpotentiale und Steilheiten ergibt sich eine Vielfalt von Aktivierungs- und Inaktivierungskurven (Abb. 3.4.3.2-C). Innerhalb dieser Kurven sind die Werte keineswegs gleichverteilt, sondern ähneln eher etwas schiefe (Log-) Normalverteilungen, wie an den Beispielen 10-prozentiger Aktivierung bzw. Inaktivierung zu sehen sind (Abb. 3.4.3.2-D). Bei 50%-Aktivierung sollte die Verteilung symmetrisch werden.

Listing 3.4.3.1: Programm-Algorithmus zur Randomisierung der K^+ -Kanal Aktivierung durch Ziehung gleichverteilter Zufallswerte der maximalen Leitfähigkeiten, sowie der Halbaktivierungspotentiale und Steilheiten zur Berechnung der dadurch gegebenen Boltzmann-Funktion n_{∞} .

```

## reelle Zufallszahlen z, z1 und z2 aus ]0; 1[
z = random.ranf()
## liefert aus den Zufallszahlen die maximalen Leck-Leitfähigkeiten zurück
gk_max = gk_max0 + gk_max_v * (z - 0.5)
## ziehe reelle Zufallszahlen z1 und z2 aus ]0; 1[
z1 = random.ranf()
Vhk = Vhk0 + Vhk_v * (z1 - 0.5)
z2 = random.ranf()
sk = sk0 + sk_v * (z2 - 0.5)
## liefert aus den Zufallszahlen die maximale Aktivierungskonstante/Öffnungswahrscheinlichkeit
zurück
n_inf = 1/(1+exp(-sk * (V - Vhk)))

```

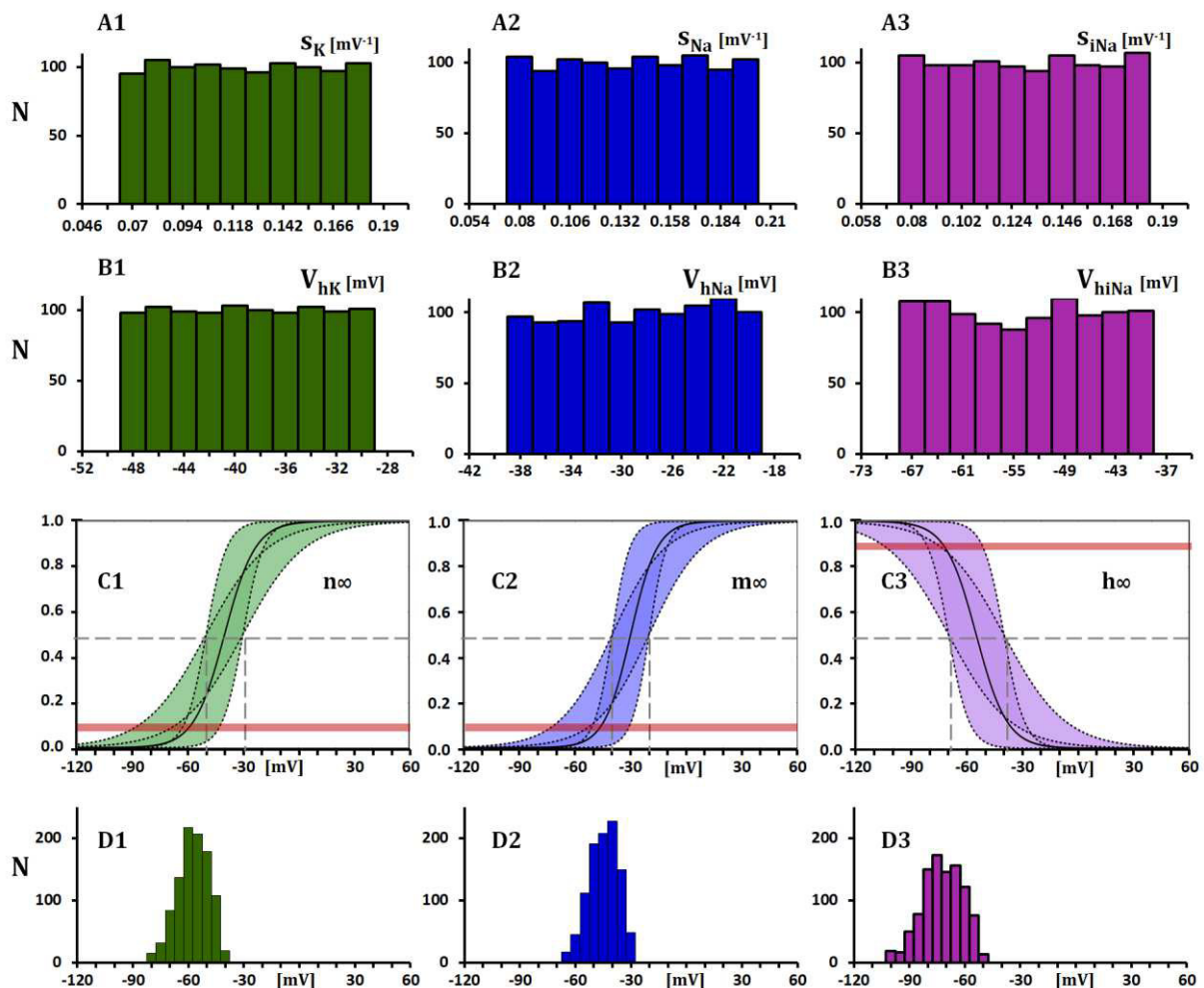


Abbildung 3.4.3.2: Gleichverteilungen der Steigungen und Halb- (In-)Aktivierungspotentiale (Reihen A und B) und die Bereiche innerhalb derer die sich daraus ergebenden Aktivierungs- und Inaktivierungskurven (Boltzmann-Funktionen) liegen (Reihe C). Ebenfalls aufgetragen ist die Verteilung der Membranpotentiale bei denen in den verschiedenen Kurven jeweils 10% der Aktivierung bzw. Inaktivierung erreicht wäre (Reihe D).

Eine etwas andere Art von Verteilungen ist in Abb. 3.4.3.3 aufgetragen. Hier sind es nicht die Verteilungen der für bestimmte (In-)Aktivierung erforderlichen Potentiale, sondern die Verteilungen der Leitfähigkeiten bei bestimmten Potentialen. Wenn man anstelle der Aktivierung, also der relativen Leitfähigkeit, die absolute Leitfähigkeit haben will, braucht man dazu natürlich auch noch die Werte der Maximalleitfähigkeiten. Außerdem muss im Fall der Na^+ -Kanäle das Zusammenspiel zwischen Aktivierung und Inaktivierung berücksichtigt werden. Es gilt, entsprechend Gl. 3.4.3.2/3:

$$g_K = g_{Kmax} \cdot n \quad (3.4.3.5)$$

$$g_{Na} = g_{Namax} \cdot m \cdot h \quad (3.4.3.6)$$

Die Maximalleitfähigkeiten sind potential unabhängig gleichverteilt, was sich ganz gut in der Verteilung von g_K bei positiven Potentialen, wie etwa bei 20mV widerspiegelt. Hier dürfte die Aktivierungsvariable n bei allen Neuronen der Maximalwert von 1 erreicht haben, womit die Verteilung nur noch durch die gleichverteilten g_{Kmax} Werte bestimmt ist. Bei niedrigeren und immer negativeren Potentialen verschiebt sich der Verteilungsgipfel immer weiter nach links bis irgendwann, so alle Aktivierungskurven auf null liegen.

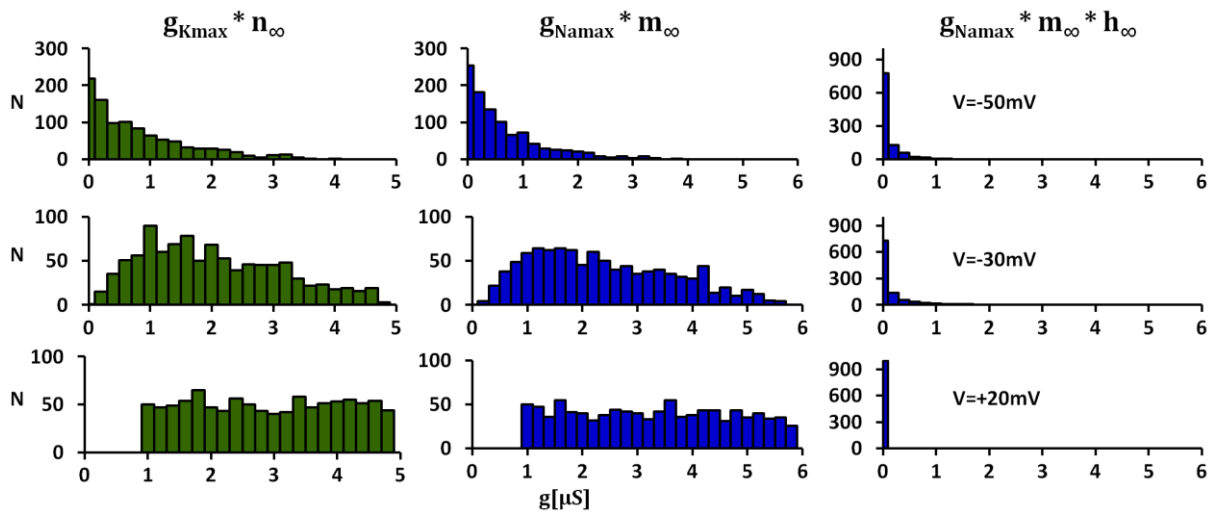
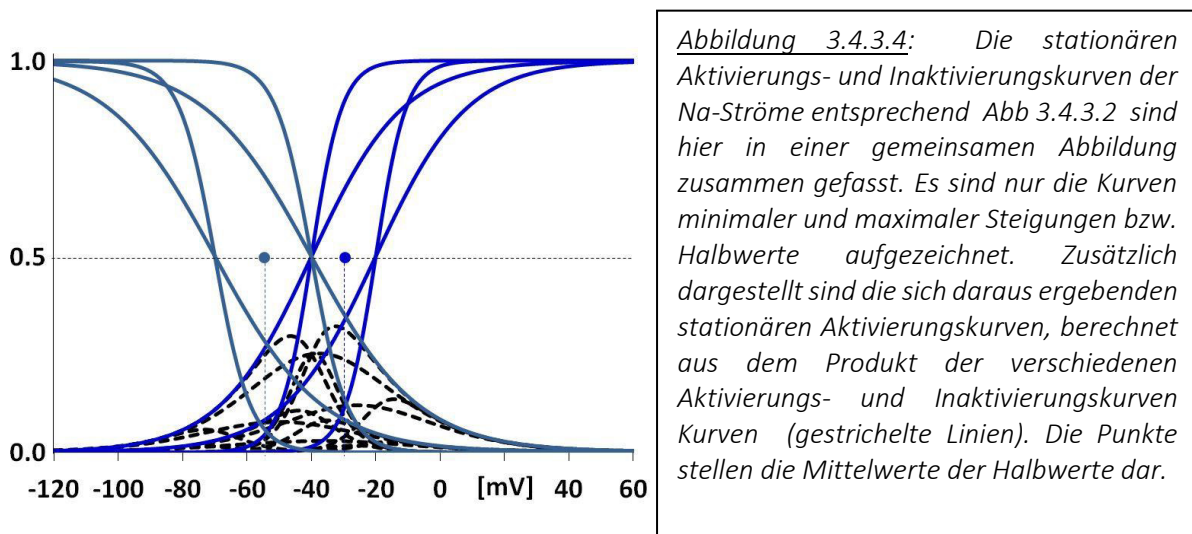


Abbildung 3.4.3.3: Die Verteilungen der Leitfähigkeiten g_K (links) und g_{Na} , letztere ohne (Mitte) und mit Berücksichtigung der Inaktivierung (rechts) bei verschiedenen Membranpotentialen.

Entsprechendes gilt auch für g_{Na} – solange man die Inaktivierung nicht berücksichtigt (mittlere Reihe). Mit Inaktivierung (rechts) wird man im stationären Zustand allerdings kaum mal mehr als 20% der Maximalleitfähigkeit erreicht werden. Ursache ist, dass in fast demselben Maß wie die Na^+ -Kanäle durch Depolarisation aktiviert werden, diese auch wieder inaktivieren – nur eben zeitlich verzögert. D.h. im

ersten Moment einer Depolarisation, bis zu etwa 1ms, gilt die mittlere Verteilung (ohne h) die sich im zeitlichen Verlauf, meist innerhalb weniger ms, aber immer mehr dem stationären Wert annähert, der in den meisten Potentialbereichen nahe Null liegt. Was im stationären Zustand bei den verschiedenen Aktivierungs- und Inaktivierungskennlinien noch an relativer Leitfähigkeit übrig bleibt ist in Abb. 3.4.3.4 durch die gestrichelten Linien angezeigt – berechnet aus dem Produkt der Aktivierungs- und Inaktivierungsvariablen. Im stationären Zustand findet man nur in einem mittleren Potentialbereich mehr oder weniger kleine prozentuale Reste relativer Leitfähigkeit – wenn die Kanäle schon aktiviert aber noch nicht vollständig inaktiviert sind.



Das macht sich natürlich auch im Na^+ -Strom bemerkbar. In Abb. 3.4.3.5 ist die Verteilung der K^+ - und Na^+ -Ströme entsprechend der hier vorgenommenen gleichförmigen Randomisierung von Maximalleitfähigkeit sowie Steigung und Halb-Wert der Aktivierungskurven aufgetragen. Bei relativ negativen Potentialen wie -50mV (obere Reihe) wird man nur wenige Neuronen finden, die überhaupt einen Strom aufweisen – mit annähernd exponentiell verteilter Stromkomponente. Die K^+ -Strom ist positiv, also auswärtsgerichtet, während der Na^+ -Strom einwärtsgerichtet ist und damit ein negatives Vorzeichen hat. Dies hängt damit zusammen, wie bei den passiven Strömen, dass die treibende Kraft ($V - V_x$) also die Differenz des Membranpotentials zum Gleichgewichtspotential, mit ins Spiel kommt. Mit zunehmender Depolarisation wird der K^+ -Strom in allen Neuronen immer größer, nicht nur weil immer mehr K^+ -Kanäle auf gehen, sondern auch weil die treibende Kraft immer weiter zunimmt. Schon bei -20mV werden die meisten Neurone ihre Maximalleitfähigkeit haben, so dass sich die Verteilung der K^+ -Ströme im Wesentlichen nur noch durch die weiter zunehmende treibende Kraft verschiebt.

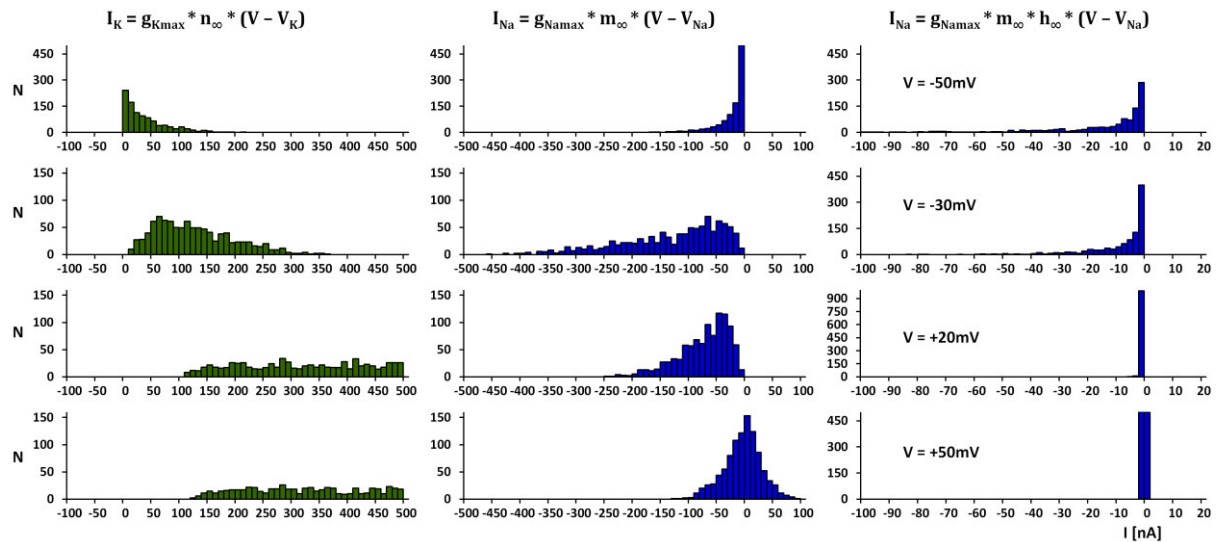


Abbildung 3.4.3.5: Verteilungen der K^+ -Ströme (links, grün) und der Na^+ -Ströme (Mitte und rechts, blau) von jeweils 1000 Neuronen mit randomisierten (In-)Aktivierungskurven (Steilheit und Halbwert) bei unterschiedlichen Potentialen. Für die Na^+ -Ströme sind die Werte ohne und mit Inaktivierung h aufgetragen.

Im Fall der Na^+ -Ströme wird in vielen Neuronen aber schon in mittleren Spannungsbereich, etwa oberhalb -20mV, der Strom wieder abnehmen (Abb. 3.4.3.5, mittlere Spalte). Dies liegt daran, dass im Gegensatz zu den K^+ -Strömen, die treibende Kraft für Natrium abnimmt je mehr sich das Potential dem Na^+ -Gleichgewichtspotential annähert. Entsprechend der in 3.4.1 beschriebenen Randomisierung der Na^+ -Gleichgewichtspotentiale verteilen sich diese um die +50mV (s.a. Abb. 3.4.1.1). Somit ergibt sich bei diesem Potential eine zu Null nahezu symmetrische Verteilung der Stromstärken.

Diese Verteilungen der Na^+ -Ströme gelten aber nur, wenn die Na^+ -Inaktivierung nicht berücksichtigt ist. Die stationären Stromwerte, also mit Inaktivierung h (Abb. 3.4.3.5, rechte Spalte) liegen in den meisten Potentialbereichen nahe bei null – entsprechend den Verteilungen stationären Leitfähigkeiten (Abb. 3.4.3.3, rechte Spalte) und den gestrichelt angegebenen Werten in Abb. 3.4.3.4.

Man misst daher auch in den Voltage-Clamp Experimenten bei inaktivierenden Strömen nicht im stationären Zustand, sondern bestimmt die Maximalströme. Auf diese Weise sind auch die in Kap. 3.1, Abb. 3.1.2 dargestellten Strom-Spannungs-Kurven mit den zugehörigen Aktivierungskurven zustande gekommen. Diese Ströme sind nur in einem kurzen Zeitraum wirksam aber sie sind für die Reaktion der Neurone von entscheidender Bedeutung.

Damit kommt die Dynamik mit ins Spiel, der Zeitverlauf des Öffnens und Schließens der Ionenkanäle. Würde das Inaktivierungstor der Na^+ -Kanäle genauso so schnell schließen wie das Aktivierungstor öffnet

käme kein Einwärtsstrom und somit auch keine Depolarisation zustande. Auch wenn die K^+ -Kanäle gleich schnell oder sogar schneller öffnen würden wie die Na^+ -Kanäle, wäre an einer neuronalen Informationsverarbeitung auf der Grundlage von Aktionspotentialen überhaupt nicht zu denken.

Die Zeitkonstanten des Öffnens und Schließens spielen damit eine alles entscheidende Rolle für die Reaktion der Neurone. Sie muss für die Aktivierung der Na^+ -Ströme deutlich kürzer sein als für deren Inaktivierung und auch deutlich kürzer als die der K^+ -Ströme. Im originalen HH-Modell sind diese Zeitkonstanten zudem potentialabhängig, was aber, wie in Abschn. 3.1 gezeigt wurde, für alle praktischen Anwendungen keine Rolle spielt, zumindest solange man nicht exakt den Verlauf eines bestimmten Aktionspotentials, wie das im Riesenaxon des Tintenfischs, nachbilden will. In dem hier benutzten, vereinfachten HH-Modell sind die Zeitkonstanten potentialunabhängig, also wirkliche Konstanten. Deren Randomisierung erfolgt, wie gehabt, entsprechend einer Gleichverteilung (Abb. 3.4.3.6, obere Reihe). Die sich daraus ergebenden Unterschiede im Zeitverlauf (Abb. 3.4.3.6, untere Reihe) erscheinen nicht sonderlich spektakulär.

Ganz anders sieht es aus, wenn man sich die Ergebnisse dieser Randomisierung in ihrer Auswirkung auf die neuronale Dynamik anschaut. In Abb. 3.4.3.7 sind einige Ergebnisse aus den virtuellen Voltage-Clamp und Current-Clamp Laboren von SimNeuron aufgetragen. Für diese Registrierungen wurden alle Parameter außer den Zeitkonstanten konstant gehalten und es werden auch nur die Ergebnisse aus den 8 möglichen Kombinationen aus den Minimal- und Maximalwerten der 3 Zeitkonstanten gezeigt.

In den Voltage-Clamp Registrierungen (Abb. 3.4.3.7, links) lassen sich die Kurven langsamer und schneller Na^+ -Aktivierung anhand der langsamen und schnellen Ausbildung der negativen Na^+ -Ströme noch einigermaßen voneinander unterscheiden. Dabei werden aber sehr unterschiedlich große Stromamplituden erreicht, wohlgernekt bei immer gleichen Maximalwerten der Na^+ -Leitfähigkeit. Dies liegt an der Überlagerung der Na^+ -Aktivierung mit der zeitverzögerten Na^+ -Inaktivierung und der ebenfalls zeitverzögerten Ausbildung von auswärts gerichteten K^+ -Strömen. An Übergängen vom negativen zum positiven Strom lässt sich dann ebenfalls noch erkennen, in welchen Fällen die Zeitkonstanten sowohl für Na^+ -Inaktivierung als auch für K^+ -Aktivierung kurz bzw. lang sein müssen. Das sind die Kurven mit schnellem bzw. langsamem Übergang zu positiven Strömen. In den Zwischenbereichen muss dementsprechend eine dieser Zeitkonstanten einen großen Wert haben und die anderen einen kleinen. Welche dies ist, lässt sich aber kaum mehr sagen.

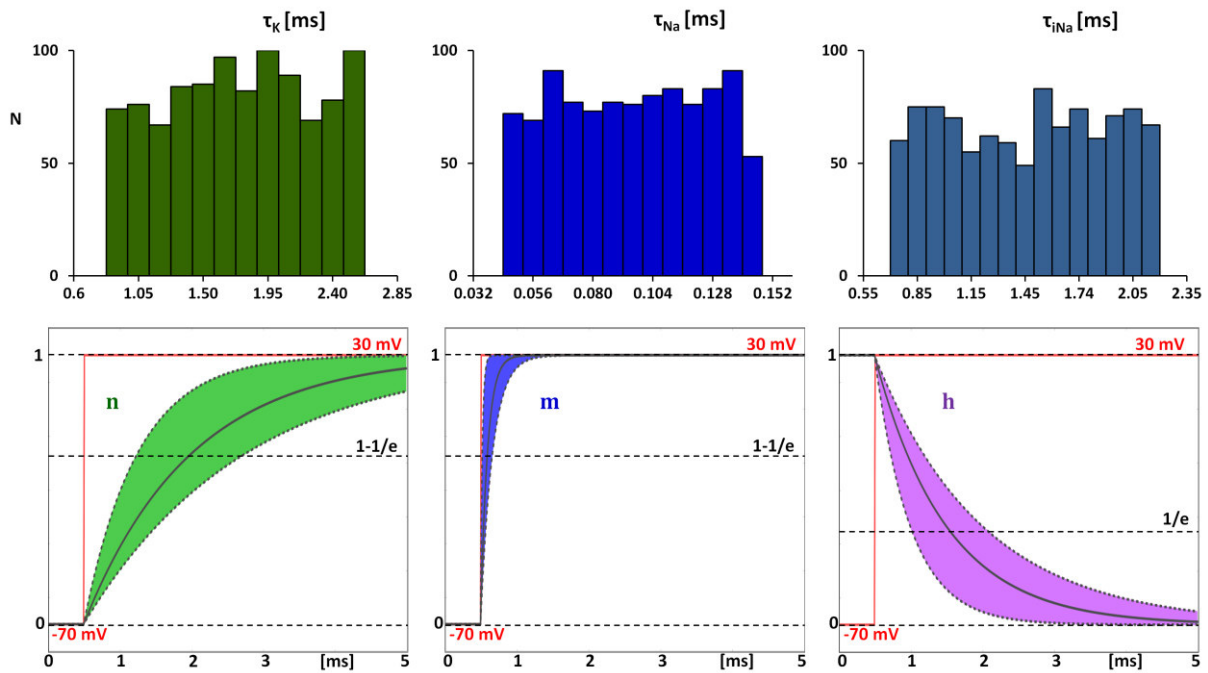


Abbildung 3.4.3.6: Verteilungen Zeitkonstanten (oben) bei jeweils 1000 gleichverteilt randomisierten Werten mit den sich daraus ergebenden Bereichen der Zeitverläufen (unten) für die K^+ -Aktivierung (links, grün) und die Na^+ -Aktivierung sowie Inaktivierung (Mitte und rechts, blau und violett).

Noch etwas variabler und undurchschaubarer wird das Antwortverhalten im Current-Clamp Modus auf einen immer gleichen Reizstrom (Abb. 3.4.3.7, rechts). Hier zeigen sich Aktionspotentiale recht unterschiedlicher Größe und Breite mit unterschiedlicher Verzögerung. In drei Beispielregistrierungen wird überhaupt kein Aktionspotential ausgelöst. Das Potential bleibt unter-schwellig. In einem Beispiel zeigt sich zumindest noch eine lokale Potentialänderung während in den beiden anderen Fällen der Potentialverlauf schon fast einer rein passiven Antwort auf den Reizstrom entspricht.

In dieser auf einfachste Weise implementierter Randomisierung der Zeitkonstanten liegt also eine ungeheure Vielfalt neuronaler Dynamik – unvergleichlich größer als durch die Berücksichtigung von Potentialabhängigkeiten. Wer aus diesen Beispielregistrierungen mit nur jeweils zwei unterschiedlichen Werten der drei Zeitkonstanten herausfindet, welche Kurve mit welcher Kombination generiert wurde, darf sich als Experte bezeichnen.

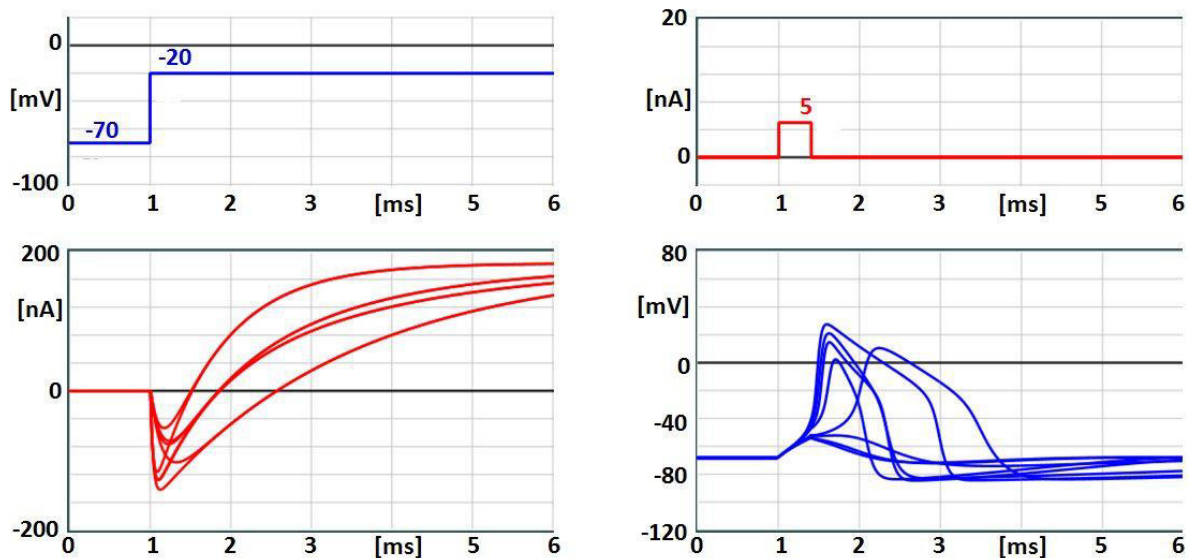


Abbildung 3.4.3.7: Beispielregistrierungen aus den Voltage-Clamp und Current-Clamp Laboren von SimNeuron mit unterschiedlichen Zeitkonstanten für K^+ - und Na^+ -Aktivierung sowie Na^+ -Inaktivierung entsprechend der Minimal- und Maximalwerte der Randomisierungsbereiche (s. Tab. 3.4.3.1). Alle anderen Parameter wurden dem „universalen Neuron“ entsprechend konstant gehalten.

3.4.4 Neuronengröße bzw. Membrankapazität

Die Neuronengröße ist ein nicht unwesentlicher Parameter der neuronalen Erregbarkeit und Feuerrate, da sich daraus unmittelbar die Membrankapazität bestimmt, die von externen oder internen Strömen zur Auslösung von Aktionspotentialen umgeladen werden muss. Man geht dabei näherungsweise von einem Wert von $1\mu F/qcm$ Membranfläche bzw. $0.01pF/q\mu m$ aus. Die allermeisten der Computermodele vom HH-Typ beziehen sich, auch heute noch, auf ein Einheitsneuron von $1\mu F/qcm$ ohne die reale Neuronengröße und deren Unterschiede zu berücksichtigen (s. Abschn. 3.4.2). Wenn aber, wie hier, die Grundlagen geschaffen werden sollen, um die Auswirkungen neuronaler Diversität zu untersuchen, wird man nicht umhinkommen, auch die Neuronengröße und damit die Membrankapazität zu randomisieren.

Wie in den vorigen Abschnitten dargestellt wurde, kann man auch unter Annahme einfacher Gleichverteilungen bei der Randomisierung neuronalen Basisparametern sehr wohl zu physiologisch angemessenen Verteilungen der für die Modellierung relevanten Parameter kommen. Ein solcher Ansatz ließe sich im Prinzip auch auf Neuronengröße anwenden. Zumindest so lange es um das Experimentieren im SimNeuron-Labor geht, wo immer nur eine beschränkte Zahl von Einzelneuronen untersucht werden, würde wohl niemand feststellen können, ob die Variabilität der neuronalen

Antworten auf Gleichverteilungen der Neuronengröße beruht oder auf anderswie generierten Verteilungsformen. Trotzdem wurde hier einer anderen Verteilungsform den Vorzug gegeben. Dies hängt auch damit zusammen, dass es in Bezug auf die Neuronengröße, im Gegensatz zu den anderen Parametern, zwar wenige aber in sich konsistente Untersuchungen gibt (Gabella, 1984; Gabella and Trigg, 1984; Haug, 1987; Liberti et al., 1994; Ribeiro et al., 2004). Diesen lässt sich entnehmen, dass es sich auf jeden Fall um eine linkssteile Verteilung handelt, die näherungsweise einer Lognormalverteilung entsprechen dürfte. Dies ist in Abb. 3.4.4.1-a) unmittelbar zu erkennen und ergibt sich indirekt auch aus Abb. 3.4.4.1-b) aus der Auftragung über die logarithmische Größenachse ergibt. Gegebenenfalls kämen auch andere, ähnliche Verteilungen in Betracht, wie die Chi-Quadrat-Verteilung oder eine Verteilung entsprechend der einfacher erscheinenden Alpha-Funktion.

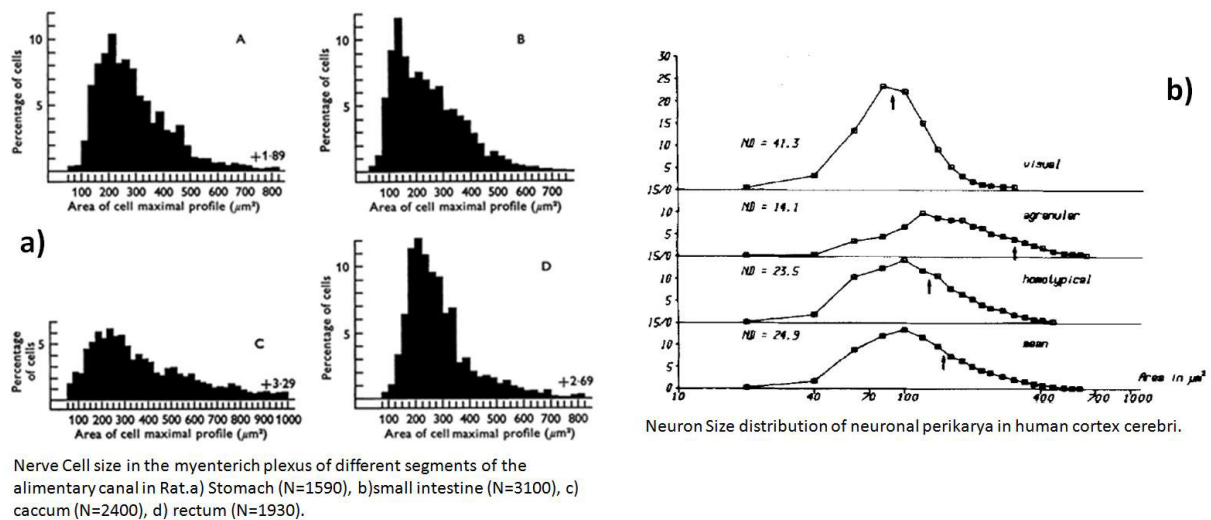


Abbildung 3.4.4.1: Verteilung der Größe von Nervenzellen, einmal aus unterschiedlichen Segmenten des Plexus myentericus (Histogramme links im Bild, aus (Costa and Gabella, 1971) und einmal aus verschiedenen kortikalen Kerngebieten (logarithmisch aufgetragene Verteilungen rechts im Bild, aus (Haug, 1987).

3.4.4.1 Probleme numerischer Implementierung lognormaler Verteilungen

Bei dem Versuch eine physiologisch angemessene Verteilung, wie die einer lognormalen Verteilung rechnerisch zu implementieren stößt man aber auf nicht unerhebliche Probleme.

Der Computer liefert aber immer nur gleichverteilte Zufallszahlen – im Allgemeinen im Bereich zwischen 0 und 1. Wenn andere Bereiche ausgegeben werden können, so sind die Werte aus dieser Verteilung

berechnet und ebenfalls gleichverteilt (s. Gl. 3.4.0.1). Es geht also darum, eine Methode zu finden, aus der sich bei gleichverteilten Zufallszahlen zumindest näherungsweise eine lognormale Verteilung ergibt.

Das wesentliche Problem liegt aber darin, aus der Ziehung gleichverteilter Zahlen überhaupt auf eine Verteilung in lognormaler Form zu kommen. Um von gleichverteilten Zufallszahlen, auf eine andere Verteilungsfunktion zu kommen, müssen die Zufallszahlen auf der Umkehrfunktion des Integrals deren Wahrscheinlichkeitsdichte abgebildet werden. Schon daran scheitert beispielsweise die eigentlich sehr einfach erscheinende und der Lognormalverteilung recht ähnliche Alpha-Funktion $y = x \cdot \exp(-x)$ von der sich mathematisch keine Umkehrfunktion bilden lässt.

Die Lognormalverteilung berechnet sich in expliziter Form nach der folgenden Gleichung:

$$f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \cdot \sigma \cdot x} \cdot \exp\left(-\frac{(\ln x - \mu)^2}{2\sigma^2}\right) \quad x \in (0; \infty)$$

Diese sieht zunächst noch deutlich komplizierter aus als die Alpha-Funktion. Aber die Konstruktion der Umkehrfunktion des Integrals ist zumindest prinzipiell möglich, allerdings nur mit erheblichen rechnerischen Aufwand. Dieser ergibt sich daraus, dass für jeden gezogenen Wert über den gesamten Verteilungsdichten Schritt für Schritt bis zu dem jeweiligen Wert integriert werden müsste. Mit größerer Schrittbreite der Integration ließe sich der Rechenaufwand zwar verringern, womit man jedoch zunehmende Ungenauigkeit und eine sich verändernde Form der Verteilung in Kauf nehmen müsste.

Nun kann man bei der Verteilung der Neuronengröße sicher nicht von einer idealen Lognormalverteilung ausgehen. Abgesehen davon, dass sich die exakte Form der Verteilung aus den eher rudimentären experimentellen Daten nicht zwingend herleiten lässt, gibt es noch einige weitere Einschränkungen: die Werte sollten nicht nur alle positiv sein, sondern auch nicht gegen unendlich gehen und innerhalb eines festzulegenden Bereichs liegen. Letztlich handelt es sich um eine der Lognormalverteilung ähnliche linkssteile Verteilung.

Wenn aber die Verteilung der Neuronengröße ohnehin nur näherungsweise einer Lognormalverteilung entspricht, könnte man auch auf eine Erweiterung der ursprünglichen Gleichverteilung zurückgehen. Eine linkssteile Verteilung deren Wert unter praktischen Gesichtspunkten kaum von denen einer Lognormalverteilung zu unterscheiden wären, könnte man z.B. auch durch Definition unterschiedlich breiter Bereiche gleichverteilten Wahrscheinlichkeiten erreichen. Noch glatter ginge dies über entsprechend gekrümmter, kontinuierlicher Funktionen. So kann man durch Abbildung gleichverteilten

Zufallszahlen auf eine Kombination von nur 2 Exponentialfunktionen der Lognormalverteilung schon sehr nahekommen.

Das bislang wohl gebräuchlichste Verfahren zur Generierung lognormalverteilter Zufallszahlen geht den Umweg über die Normalverteilung. Im Gegensatz zur Lognormalverteilung gibt es zur numerischen Implementierung von Gaußschen weißen Rauschen schon seit vielen Jahren den sog. Box-Muller Algorithmus (Box and Muller, 1958), welcher aus einer Menge von jeweils zwei gleichverteilten Zufallszahlen Standard-normalverteilte Zufallszahlen generiert:

$$Z = f(z_1, z_2) = \cos(2\pi \cdot z_1) \cdot \sqrt{-2 \cdot \ln(z_2)} \quad z_1, z_2 \in (0; 1)$$

Um aus der Standard-Normalverteilung eine Normalverteilung mit der Eigenschaft (μ, σ^2) zu erhalten, kommt man zu folgender Form (Fox, 1986; Fox et al., 1988):

$$Z = f(z_1, z_2) = \mu + \cos(2\pi \cdot z_1) \cdot \sqrt{-2 \cdot D \cdot \ln(z_2)} \quad z_1, z_2 \in (0; 1)$$

Daraus ergibt sich eine Gaußsche Normalverteilung mit dem Mittelwert μ und der Standardabweichung \sqrt{D} .

Um auf die Lognormalverteilung zu kommen, muss man die aus dem Fox-Algorithmus gewonnenen normalverteilten Werte Z in den Exponenten setzen. Wenn Z eine normalverteilte Zufallszahl mit der Eigenschaft (μ, D) , dann ist $\exp(Z)$ eine lognormalverteilte Zufallszahl mit der Eigenschaft $(\exp(\mu + D/2), \exp(2 \cdot \mu + 2 \cdot D) - \exp(2 \cdot \mu + D))$.

3.4.4.2 Ein alternativer Ansatz zur numerischen Implementierung realitätsnaher Lognormal-Verteilungen

Einen dem Box-Muller Algorithmus vergleichbarer Ansatz auch zur Generierung von lognormalverteilten Zufallszahlen auf direktem Weg gibt es bislang leider noch nicht. Hier könnten die Erkenntnisse aus oben beschriebenen Befunden zur Herleitung der Nernst-Potentiale der Neurone aus gleichverteilten Ionenkonzentrationen weiterhelfen – und vielleicht sogar einen universell einsetzbaren Ansatz zur numerischen Implementierung verschiedener biophysikalisch relevanter Verteilungen liefern.

In Abschnitt 3.4.1 wurde aufgezeigt, dass sich aus gleichverteilten Ionenkonzentrationen durch deren Verknüpfung über die Nernst-Gleichung näherungsweise lognormal-verteilte Gleichgewichtspotentiale

ergeben. Dies bedeutet, dass man, wie beim Box-Muller Algorithmus, nur zwei gleichverteilten Zufallszahlen zu ziehen braucht, gerade so wie der Computer sie liefert, um direkt auf eine Lognormalverteilung zu kommen.

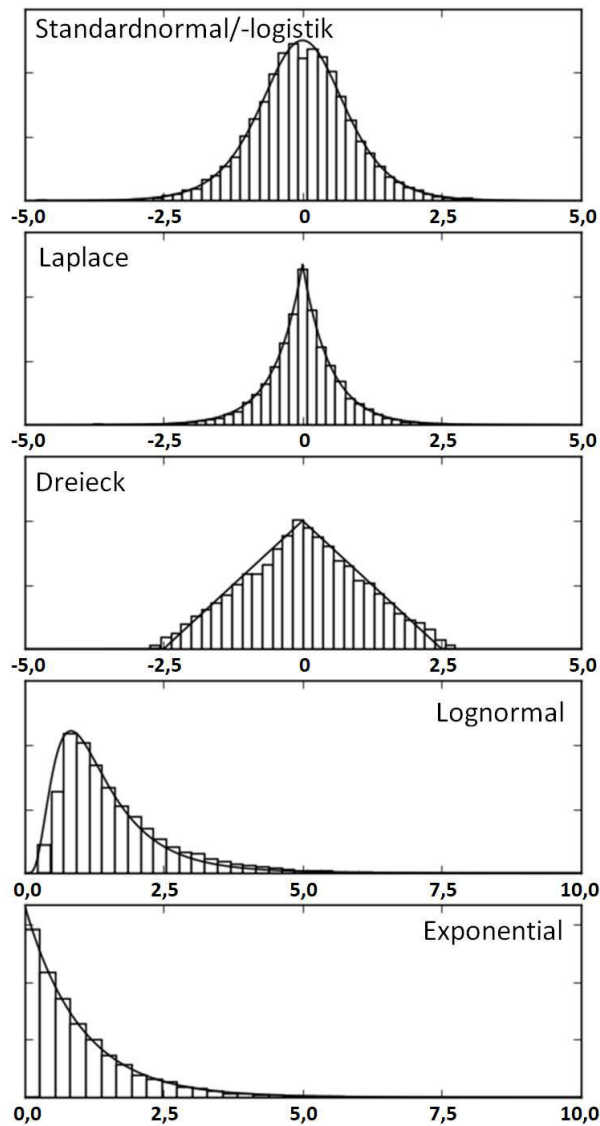
Zudem ist man durch entsprechende Wahl der Abbildungsbereiche, wie schon bei den Nernst-Potentialen angewendet, recht flexibel in der Anpassung der Verteilungen entsprechend unterschiedlicher Erfordernisse. So lässt sich direkt der Bereich der Verteilungen festlegen und ebenso lässt sich die Form der Verteilungen verändern, von linkssteilen zu rechtssteilen Lognormalverteilungen unterschiedlicher Schiefe. Schon bei der Bestimmung der Gleichgewichtspotentiale ergaben sich, entsprechend der physiologischen Konzentrationsverhältnisse, einmal linksteile und das andere Mal rechtssteile Lognormalverteilung, einmal im positiven und einmal im negativen Bereich (s. Abb. 3.4.1.1).

Die Neuronengröße liegt natürlich immer im positiven Bereich, wobei zudem eine Mindestgröße zu berücksichtigen ist. Und natürlich darf sich die zufallsverteilte Größe der Neurone auch nicht bis ins Unendliche erstrecken. Solche Einschränkungen zu beachten sind unter Nutzung eines verallgemeinerten Ansatzes der Nernst-Gleichung überhaupt kein Problem.

Die verallgemeinerte Gleichung lautet:

$$Z = f(z_1, z_2) = D \cdot \ln \left(\frac{a \cdot z_1 + b}{c \cdot z_2 + d} \right) = D \cdot \ln \frac{Z_1}{Z_2} \quad (3.4.4.1)$$

Die zwei Geraden-Gleichungen oberhalb und unterhalb des Bruchstrichs entsprechen wieder zwei gleichverteilten Zufallsvariablen Z_1 und Z_2 , die allerdings durch Division verknüpft sind und logarithmiert werden. Der Parameter D verändert die Breite der Verteilung, wie bei dem Fox-Algorithmus und entspricht der Standardabweichung. Entscheidend sind die Parameter a , b , c , und d der Geraden-Gleichungen durch deren Variation sich die unterschiedlichsten Verteilungsformen generieren lassen. So kann man nicht nur Lognormalverteilungen unterschiedlicher Schiefe und in unterschiedlichen Wertebereichen generieren. Man kann durch entsprechende Wahl der Parameter auch zu Exponentialverteilungen übergehen, asymmetrischer und symmetrischer Form (Laplace Verteilung). Man kann Verteilungen in Form eines Dreiecks realisieren oder in Form der logistischen Standard-Normal Verteilung (s. Abb. 3.4.4.2).



Verteilungen	Parameterwerte	
Standardnormal/-logistik	a=0 c=1	b=1 d=-1
Laplace	a=0 c=0	b=1 d=1
Dreieck	a=0,05 c=0,05	b=0,5 d=0,5
Lognormal	a=1 c=0	b=1 d=1
Exponential	a=0 c=1	b=1 d=0

Abbildung 3.4.4.2: Verteilungsformen aus der abgeleiteten logarithmischen Nernst-Gleichung, wobei die Ionenkonzentrationen durch Zufallszahlen (gleichverteilt zwischen 0 und 1) ersetzt wurden. Die Tabelle links zeigt die Parameterwerte entsprechend der Gl. 3.3.1, die zur Erstellung der jeweiligen Verteilungsformen eingesetzt wurden.

Für eine physiologisch adäquate Verteilung der Neuronengröße kann man einfach erst mal den Parameter c auf 1 und d auf null setzen, so dass unter dem Bruchstich nur noch z_2 steht – entsprechend gleichverteilter Zufallszahlen zwischen Null und Eins. Um näherungsweise zu einer lognormalen Verteilung zu kommen, müssen die Zufallszahlen im Zähler größer sein als die im Nenner. Dies wird einfach dadurch erreicht, dass man den Parameter b auf 1 setzt. Damit liegen die Werte immer im positiven Bereich. Mit dem Parameter a stellt man die Schiefe der Verteilung ein, der hier ebenfalls erst mal auf 1 gesetzt wird. Die Minimalgröße der Neuronen kann durch eine zusätzliche additive Konstante μ_0 festgelegt werden.

Somit kommt man auf folgender Gleichung

$$Z = f(z_1, z_2) = \mu_0 + \ln\left(\frac{z_1 + 1}{z_2}\right)$$

Die numerische Implementierung dieser Gleichung findet sich in Listing 3.4.4.1. Die Abb. 3.4.4.3 zeigt das Beispiel einer derart generierten Verteilung der Neuronengröße mit $\mu_0 = 0,01$ – entsprechend einer Mindest-Membranfläche von 100q μ m (Membrankapazität von 1pF).

Listing 3.4.4.1: Programm-Algorithmus zur Randomisierung der Neuronengröße/ Membran-Kapazität.

```
## ziehe reelle Zufallszahlen z1 und z2 aus ]0; 1[
z1 = random.ranf()
z2 = random.ranf()
## setze die Parameter der Nernst-Verteilung fest
D = 1.0; mu = 0.01;
a = 1.0; b = 1.0; c = 1.0; d = 0.0;
## liefert aus den Zufallszahlen die Neuronengröße (q $\mu$ m)
Z = mu + D * log(a*z1+b / c*z2+d)
##ACHTUNG: log ist der natürliche Logarithmus. log10 ist der 10er Logarithmus
## rechne die Neuronengröße zur Membran-Kapazität um
C = Z * 0.1                ## nF
A = Z * 10000              ## q $\mu$ m
```

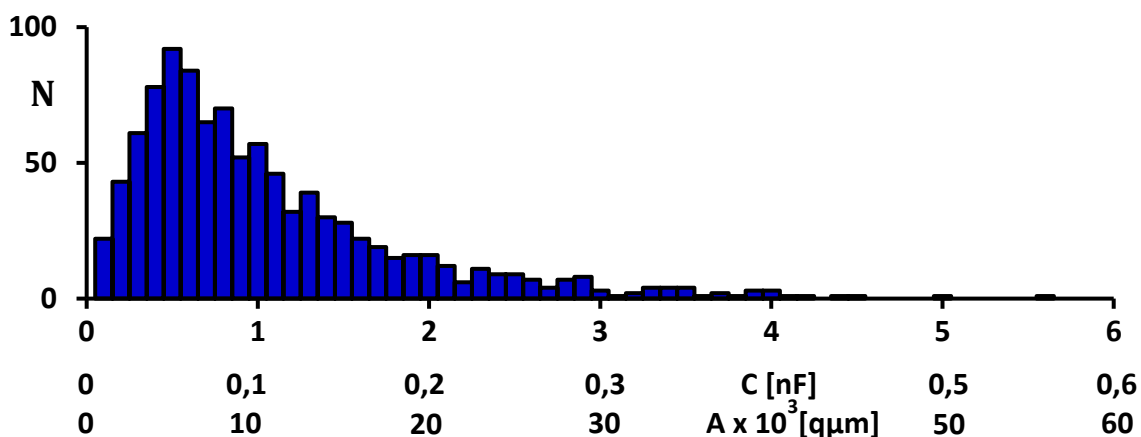


Abbildung 3.4.4.3: Lognormale Verteilung der Neuronengröße (1000 Werte, generiert nach Listing 3.4.4.1). Die Klassenbreite ist 0,01nF bzw. 1000q μ m.

3.5 Auswirkungen der Parameterrandomisierung auf die neuronale Erregbarkeit

Durch die Randomisierung der Modellparameter erhält man Neurone unterschiedlicher Erregbarkeit und Sensitivität. Die Ausgangswerte (Mittelwerte) wurden durch ein sog. „General Neuron“ vorgegeben (s. Abschn. 3.2). Dieses hat ein stabiles Membranpotential von etwa -67 mV ist aber durch einen Strompuls von beispielsweise 0,4ms Dauer und 5nA zu erregen.

Durch die Randomisierung können sich diese Eigenschaften erheblich verändern. Die Ruhemembranpotentiale liegen mal höher und mal niedriger, meist mit nur leichten Abweichungen im Bereich des Leckpotentials (s. Abschn. 3.4.2). Allerdings wird in einem gewissen Prozentsatz der Modellneurone überhaupt kein Ruhepotential zu finden sein, weil diese zu sog. „Pacemaker“ Neuronen geworden sind, welche spontan ohne einen äußeren Reiz repetitive Aktionspotentiale generieren. Der Prozentsatz solcher spontanaktiven Neurone liegt bei der hier gewählten Randomisierung wie in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben, bei etwa 20% und dürfte damit auch ganz gut den experimentellen Befunden entsprechen, wobei im Experiment allerdings nur schwer abschätzbar ist, was an registrierter Spontanaktivität auf intrinsischen neuronalen Eigenschaften und was auf Netzwerkeigenschaften beruht (s. Diskussion).

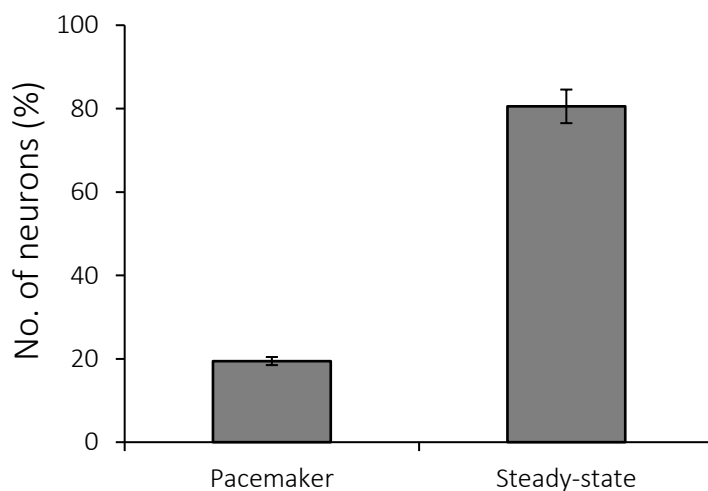


Abbildung 3.5.0.1: Prozentuale Anteile spontanaktiver Neurone („Pacemaker“) und von Neuronen mit stabilem Ruhemembranpotential („Steady-State“) in einer Gesamtpopulation von 1000 Neuronen mit randomisierten Parameterwerten wie in den vorangegangenen Kapiteln beschrieben.

Natürlich findet man auch innerhalb der Gruppen stabiler und spontanaktiver Neurone erhebliche Unterschiede wie exemplarisch in Abb. 3.5.0.2 dargestellt. In Abb. 3.5.0.2-A1 und -A2 ist die Reaktion zweier unterschiedlicher Neurone zu sehen, beide mit stabilem Ruhemembranpotential. Neuron A1 hat ein Ruhepotential von -72 mV während das Ruhepotential von Neuron A2 auf -60 mV liegt. Man könnte also erwarten, dass Neuron A2 mit stärker depolarisiertem Ruhemembranpotential leichter erregbar ist. Das ist hier aber nicht der Fall. Bei Neuron A2 werden deutlich größere Ströme zur Auslösung eines

Aktionspotentials (AP) benötigt. Schon dieses Beispiel zeigt, dass es angesichts der Vielfalt von Wechselwirkungen zwischen unterschiedlichen Parametern kaum möglich sein wird, aufgrund einer einzelnen Membraneigenschaft zuverlässige Rückschlüsse auf die Sensitivität eines speziellen Neurons zu ziehen. Entsprechendes gilt für die Eigenschaften spontanaktiver Neurone, wovon ebenfalls zwei exemplarischen Registrierungen (Abb. 3.5.0.2-B) dargestellt sind – mit deutlichen Unterschieden in der Form und Frequenz der spontan generierten APs.

Trotzdem gibt es natürlich bestimmte Merkmale, die sich zumindest im statistischen Mittel in der einen oder anderen Richtung auswirken müssten, z.B. hinsichtlich leichter Erregbarkeit, größerer oder kleinerer AP Amplitude, etc. oder auch mit größerer Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung von Spontanaktivität niedriger oder höherer Frequenz.

Hierzu wurden 1000 randomisierten Neurone generiert und hinsichtlich ihrer Parameter und deren Effekte auf die neuronale Aktivität untersucht.

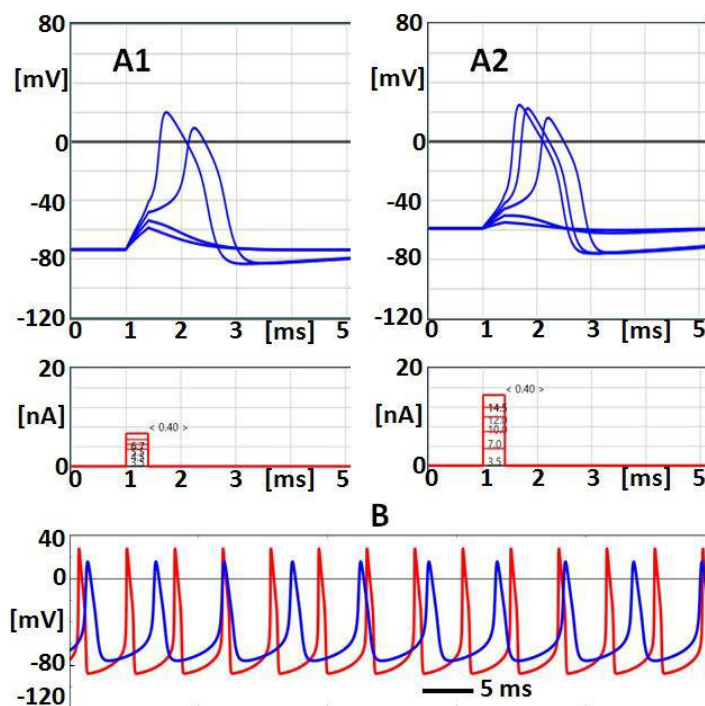


Abbildung 3.5.0.2: Beispiele von „Steady-State“ Neuronen unterschiedlicher Erregbarkeit A1, A2) und von „Pacemaker“ Neuronen unterschiedlicher Aktionspotential-Amplitude und -Frequenz (B).

3.5.1 Leckpotentiale und Leckleitfähigkeiten

Schaut man auf die Verteilungen von stabilen und spontanaktiven Neuronen in Abhängigkeit von den Leckpotentialen (Abb. 3.5.1.1-A), so folgen diese in beiden Fällen in etwa der Verteilung der Leckpotentiale, wie schon in Abschnitt 3.4.2 dargestellt. Dass die Verteilung der spontanaktiven Neurone aber doch etwas zu depolarisierten Potentialen verschoben ist, lässt sich erst dann deutlicher erkennen, wenn man deren prozentualen Anteile aufträgt (Abb. 3.5.1.1-B). Bei stärker depolarisierten Leckpotentialen findet man einen deutlich größeren Anteil spontanaktiver Neurone. Dies ist natürlich zu erwarten, da sich mit dem Leckpotential auch das Ruhepotential in depolarisierender Richtung verschiebt. Damit steigt aber auch die Wahrscheinlichkeit, dass das Leckpotential einen Potentialbereich erreicht, in dem spannungsabhängige Na^+ -Kanäle in ausreichendem Umfang aktiviert werden, um Aktionspotentiale auszulösen. Dann stellt sich das Neuron nicht mehr auf ein Ruhepotential ein, sondern entwickelt Spontanaktivität.

Das Leckpotential ergibt sich aus den Na^+ - und K^+ -Gleichgewichtspotentialen und deren Leckleitfähigkeiten (Abschn. 3.4.2, Gl. 3.4.2.2), wobei jeder einzelne Parameter natürlich gewisse Auswirkungen auf die Erregbarkeit und die Ausbildung von Spontanaktivität hat, wie in Abschn. 3.3 schon dargestellt. Diese machen sich allerdings in den vielfach randomisierten Neuronen nur wenig bemerkbar. Natürlich wird durch die Verschiebung der K^+ - und Na^+ -Gleichgewichtspotentiale die Wahrscheinlichkeit spontanaktiver Neurone etwas erhöht, allerdings in geringerem Ausmaß als durch das Leckpotential.

Anders sieht es aus bei den Leck-Leitfähigkeiten (LLF). Erhöhung der Na^+ -Leckleitfähigkeit verstärkt die Tendenz zur Spontanaktivität, genauso wie eine erniedrigte K^+ -Leckleitfähigkeit während sich in der Gesamtleitfähigkeit diese Effekte im statistischen Mittel kompensieren. Der wichtigste Faktor ist letztlich aber die Differenz der Einzel-Leckleitfähigkeiten. Bei großer Na^+ - und kleiner K^+ -LLF ist erwartungsgemäß die Neigung zu Spontanaktivität größer als im umgekehrten Fall (Abb. 3.5.1.1-C), auch wenn sich dies angesichts der Vielzahl randomisierter Parameter nur mit einem vergleichsweise kleinen Korrelationsfaktor abbildet.

In Abb. 3.5.1.1-D sind nun alle 1000 Neuronen entsprechend beider oben genannter Parameter, dem Leckpotential V_L und der Differenz zwischen der K^+ - und Na^+ -LLF ($g_{LK} - g_{LNa}$) in einem 2-dimensionalen Feld eingetragen – ebenfalls wieder farbig getrennt nach Neuronen in Ruhe (blau) und solchen mit Spontanaktivität (rot). Auch wenn man alle Neurone zusammennimmt, zeigt sich in deren Verteilung eine gewisse Regression (schwarze Linie), in welcher sich der Tatbestand abzeichnet, dass

die Leckpotentiale zum Teil auch durch die Leck-LLF bestimmt sind. Eine anschauliche Darstellung der Zusammenhänge mit Animation findet sich in einer Applikation im Neuron-Editor von SimNeuron (www.virtual-physiology.com).

Entsprechend dieser Zusammenhänge wird es kaum Neurone mit besonders stark depolarisierten Leckpotentialen geben, wenn der hyperpolarisierend wirkenden K^+ -LLF im Vergleich zu der depolarisierenden Na^+ -LLF recht groß ist, also bei einer großen Differenz $\Delta g_L = g_{LK} - g_{LNa}$. Ebenso werden sich bei kleinen Differenz schwerlich Neurone mit Leckpotentialen im dem am stärksten hyperpolarisierten Bereich finden lassen. Diese Tendenz ist bei den spontanaktiven Neuronen noch weiter verstärkt. Deren Schwerpunkt ist in Richtung zu hohem Leckpotential und niedriger Leitfähigkeitsdifferenz verschoben, was es auch an der noch etwas steileren, rot eingezeichneten Regressionsgeraden erkennbar ist.

Angesichts der vielen anderen Zufallsparameter ist die Auswirkung unterschiedlicher Leckpotentiale und -Leitfähigkeiten auf die Entwicklung von Spontanaktivität allerdings nur in statistischen Größen messbar – obwohl deren Veränderungen im einzelnen Neuron, wie in Abschnitt 3.3 beschrieben, sehr wohl dessen Erregbarkeit und Aktivität in erheblichem Maß beeinflussen können.

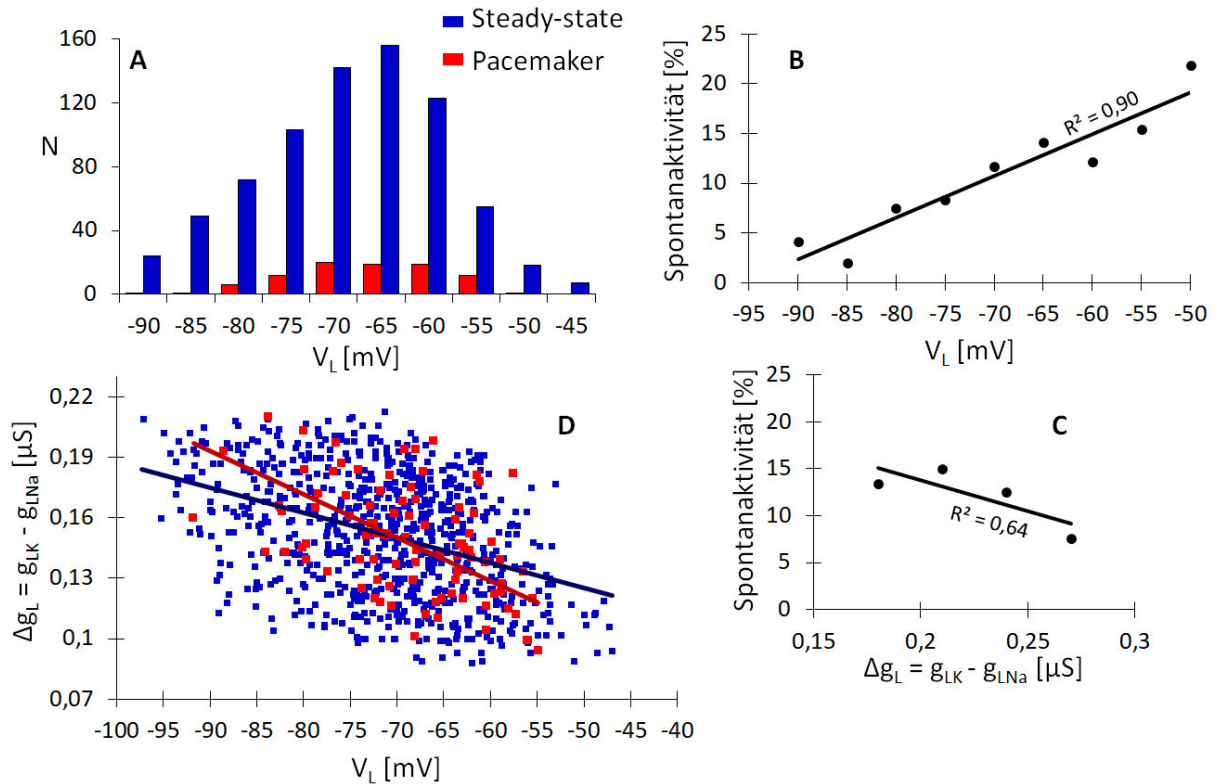


Abbildung 3.5.1.1: Abhängigkeit der Spontanaktivität von dem Leck-Potential V_L und den Leck-Leitfähigkeiten g_{LK} und g_{LNa} . A: Verteilung der 1000 randomisierten Neurone entsprechend ihrer Leckpotentiale V_L , aufgetrennt nach Neurone im „Steady-State“ und Pacemaker-Neurone. (Klassenbreite 5mV, Zahlenwerte bezeichnen die Obergrenze der Klasse). B: Regression des prozentualen Anteils spontanaktiver Neurone in Abhängigkeit von Leckpotentialen V_L (entsprechend der Aufteilung in A wobei die obersten Klassen der geringen Zahl von Neurone nicht berücksichtigt wurden). C: Regression des prozentualen Anteils von Pacemaker Neurone in Abhängigkeit von der Differenz zwischen repolarisierenden wirkenden K^+ -Leckleitfähigkeiten g_K und depolarisierend wirkenden Na^+ -Leckleitfähigkeiten g_{Na} . D: Verteilung der Neurone über deren Leckleitfähigkeiten und deren Leitfähigkeitsdifferenzen, aufgetrennt nach Neurone im „Steady-State“ (blau) und Pacemaker-Neurone (rot). In der Verteilung ist eine gewisse Abhängigkeit des Leckpotentials von den Leckleitfähigkeiten erkennbar, was auch durch die Regressionsgeraden belegt ist – für alle Neurone zusammengefasst (schwarz) und, mit einer noch deutlich größeren Steilheit, für die Schrittmachneurone (rot).

3.5.2 Spannungsabhängige Ströme

Der wichtigste Faktor für die Auslösung von Aktionspotentialen, sei es spontan oder durch externen Reiz, ist das Öffnen und Schließen spannungsabhängiger Ionenkanäle. (Hodgkin and Huxley, 1952) haben, wie im Abschnitt 3.1 schon erwähnt, diese Zustände durch sogenannte Übergangsfunktionen beschrieben. Die daraus berechneten Aktivierungskurven lassen sich grundsätzlich, entsprechend dem hier genutzten Ansatz, durch die Aktivierungskurven gemäß den bekannten Boltzmann-Funktionen approximieren (Abb. 3.4.3.2-C1, -C2). Diese sind durch nur zwei Parameter vollständig beschrieben: die Steilheit (*Slope* s) und das Halb-Aktivierungspotential (V_h). Diese Kurven sind allerdings auf den Wert 1 normiert. Um die absoluten Werte der Leitfähigkeiten zu erhalten, müssen die Werte der Aktivierungskurven noch mit den Maximalleitfähigkeiten multipliziert werden. Alle diese Parameter haben erhebliche Auswirkungen auf die neuronale Sensitivität und auf die Entwicklung von Spontanaktivität. Entscheidend dabei ist das Verhältnis der Na^+ - und K^+ -Ströme am Leckpotential.

Spontanaktivität wird immer dann auftreten, wenn schon am Leckpotential das Gleichgewicht der Ionenströme so stark gestört ist, dass sich kein stabiles Ruhemembranpotential einstellen kann. Dies ist dann der Fall, wenn der Na^+ -Strom so viel größer ist als der K^+ -Strom, dass die durch den Na^+ -Strom hervorgerufene Depolarisation nicht mehr durch den K^+ -Strom abgefangen werden kann, sondern sich weiter verstärkt.

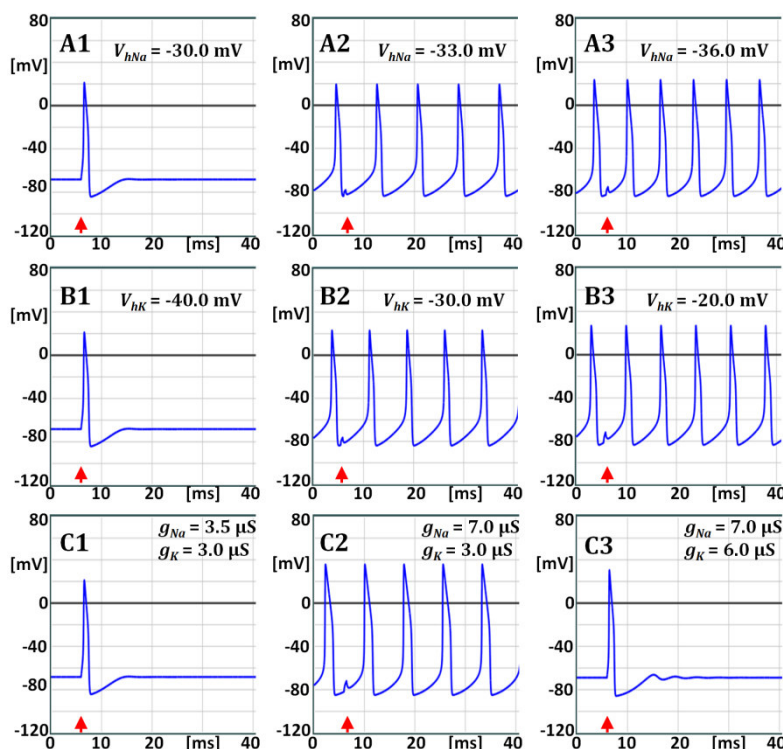


Abbildung 3.5.2.1: Induzieren von Spontanaktivität unterschiedlicher Frequenz durch Verschiebung der Halb-Aktivierungs-Potentiale für Na^+ in hyperpolarisierender Richtung (A1-A3) und für K^+ in depolarisierender Richtung (B1-B3) sowie deren Kompensation bei Parallelverschiebung (C1-C3). Ausgangspunkt ist jeweils das Standard Neuron der virtuellen „SimNeuron“ Labore.

Dies ist beispielsweise schon durch leichte Verschiebung der Halbaktivierungspotentiale zu erreichen, wie in Abb. 3.5.2.1 anhand des Standard-Neurons aus dem virtuellen SimNeuron Labor dargestellt. Eine Verschiebung der Na^+ -Halbaktivierung von -30mV auf -33mV macht aus dem Standardneuron mit stabilem Ruhepotential ein Schrittmachenneuron mit einer AP Frequenz von 125 Hz (Abb. 3.5.2.1-A2). Eine Verschiebung um weitere 3 mV auf -36mV erhöht die Feuerrate auf 150 Hz (Abb. 3.5.2.1-A3). Das Ungleichgewicht der Ionenströme ist letztlich auch bestimmt durch die Steilheit des Schrittmacherpotentials, was sich dann ebenfalls in der Frequenz der Aktionspotentiale abzeichnet.

Ein vergleichbarer Effekt lässt sich auch über eine Verschiebung der K^+ -Halbaktivierung erreichen, wobei diese allerdings zu positiveren Werten verschoben werden muss, um den depolarisierenden Na^+ -Strömen im Leckpotential ein genügend großes Übergewicht zu verschaffen (Abb. 3.5.2.1, B1-B3).

Ausschlaggebend ist letztlich die relative Position der Halbaktivierungspotentiale. So lässt sich eine über die Verschiebung der Na^+ -Halbaktivierung induzierte Spontanaktivität durch Verschiebung der K^+ -Halbaktivierung auch wieder rückgängig machen – wenn diese in gleicher, also ebenfalls hyperpolarisierender Richtung verschoben wird (Abb. 3.5.2.1, C1-C3). Der für das Auftreten von Spontanaktivität entscheidende Punkt ist, ob es im Bereich des Leckpotentials einen Na^+ -Einwärtsstrom gibt, der durch den K^+ -Strom nicht mehr kompensiert werden kann. Je größer diese Differenz ist, desto stärker sind die Schrittmacherpotentiale, desto schneller ist die Depolarisation und desto größer ist die Frequenz der Aktionspotentiale.

Dies ist natürlich nicht nur von der Lage der Halbaktivierungspotentiale abhängig, sondern auch von der Steilheit der Aktivierungskurven, dem zweiten Parameter der Boltzmann-Funktion. Wenn die Aktivierungskurven bei gleichem Halbaktivierungspotential flacher werden, werden die Werte im Bereich des Leckpotentials größer. Im Fall der Na^+ -Ströme lässt sich dadurch Spontanaktivität auslösen. Umgekehrt ist dies auch durch größere Steilheit der K^+ -Aktivierungskurven zu erreichen, da damit der stabilisierende Effekt der K^+ -Ströme kleiner wird.

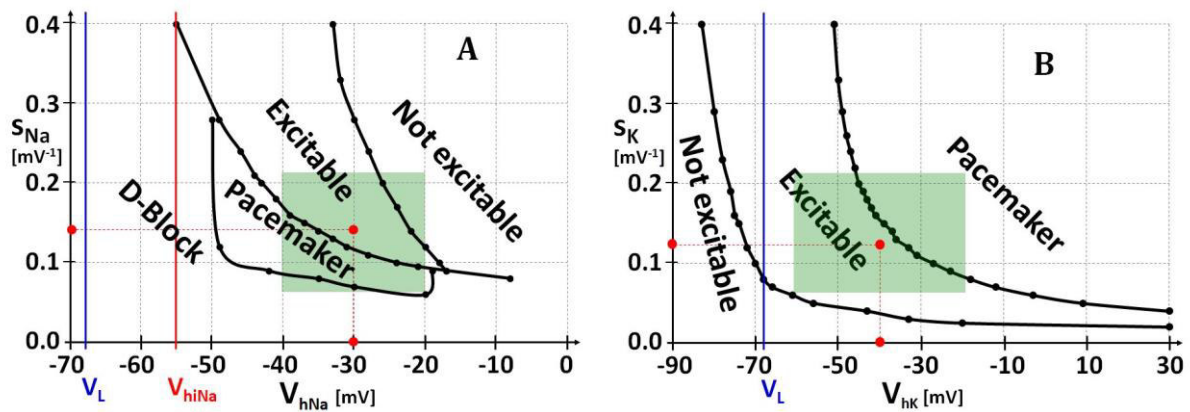


Abbildung 3.5.2.2: Bereiche unterschiedlicher neuronaler Aktivität in Abhängigkeit der Halbaktivierungspotentiale V_h und Steilheit s der Boltzmann Funktionen spannungsabhängiger Ströme für Na^+ (links) und K^+ (rechts). Die Werte des „General Neuron“ des SimNeuron Labors sind durch rote Punkte gekennzeichnet. Die Position des Leckpotentials V_L ist durch blaue Linien markiert. Bei den Kurven für Na^+ ist zusätzlich die Position der Halbinaktivierung eingezeichnet. Die hier verwendeten Randomisierungsbereiche sind grün schraffiert. „Excitable“ bezeichnet Situationen mit stabilem Ruhemembranpotential, wobei durch externe Stromapplikation aber Aktionspotentiale auslösbar sind. Dies ist im Bereich „Not excitable“ nicht mehr möglich, genauso wenig, wie im Depolarisationsblock („D-Block“). „Pacemaker“ bezeichnet jene Bereiche, in denen die Neurone spontan aktiv sind.

In Abb. 3.5.2.2, A-B sind die Wechselwirkungen veränderter Halbaktivierungspotentiale und Steilheiten für die Na^+ - und K^+ -Aktivierungskurven in Bezug auf deren Erregbarkeit dargestellt. Diese Diagramme gehen auch über die hier verwendeten Randomisierungsbereiche (grün schraffiert) hinaus bis in die Bereiche völliger Unerregbarkeit. Zur Unerregbarkeit kommt es, wenn zu starken K^+ -Ströme zu einer derart stabilen Hyperpolarisation führen, dass die depolarisierenden Reizströme bis zur Aktivierung der Na^+ -Ströme selbst viel größer sein müssten als die dadurch auslösbaren Membran-Ströme. Demgegenüber beruht die Unerregbarkeit im klassischen Depolarisationsblock darauf, dass Potentialbereiche erreicht sind, in denen keine Na^+ -Kanäle mehr zur Verfügung stehen, die durch weitere Depolarisation aktiviert werden könnten.

Obwohl die Randomisierungsbereiche der Halbaktivierungspotentiale und Steilheit bis in die Bereiche der Unerregbarkeit hineinreichen, wird wohl kaum eines der randomisierten Neuron in einem dieser Bereiche liegen. Es sind zu viele andere ebenfalls randomisierte Parameter mit im Spiel. Die oben gezeigten Auswirkungen veränderter Halbaktivierung und Steilheit gelten bei Konstanthaltung aller anderen Modellparameter.

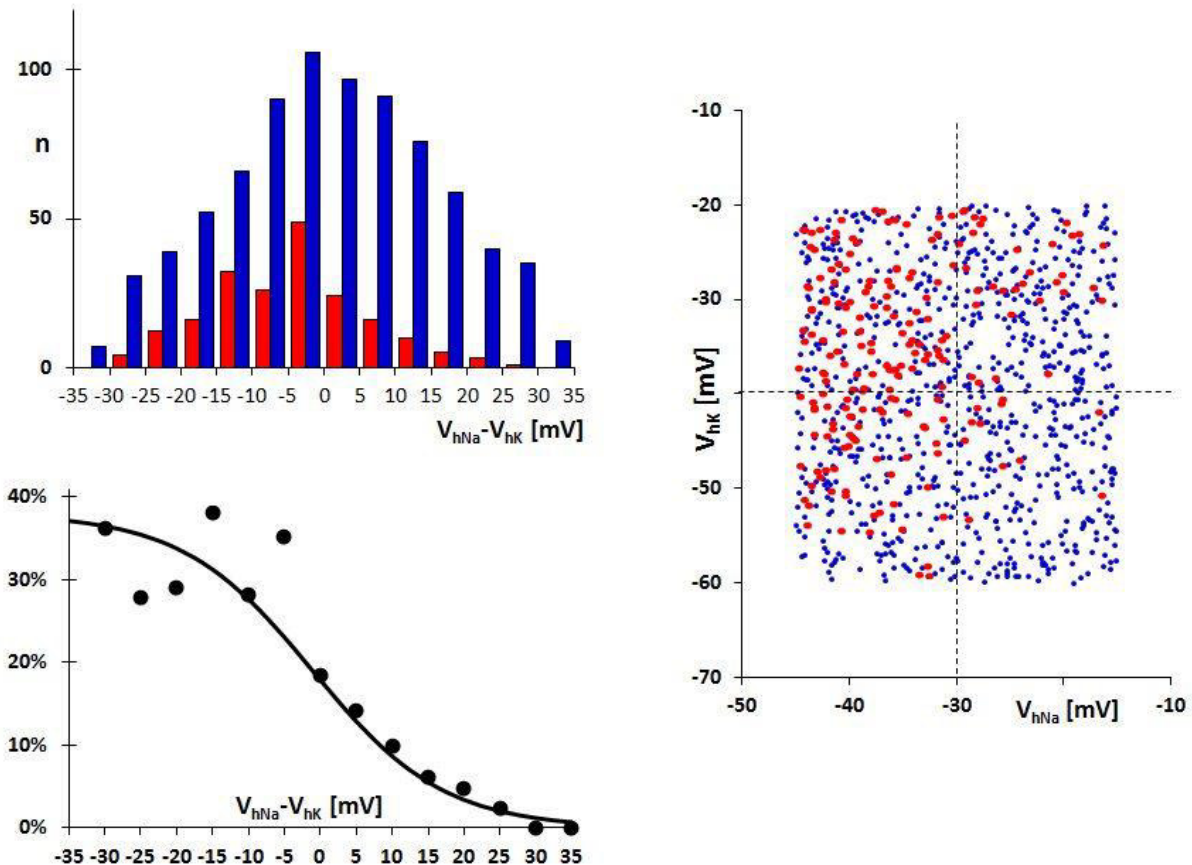


Abbildung 3.5.2.3: Links oben: Histogramm der Verteilung randomisierter Neurone ($n=1000$) über der Differenz zwischen den Na⁺- und K⁺-Halbaktivierungspotentialen (Klassenbreite: 5mV) aufgetrennt nach Neuronen mit stabilem Ruhemembranpotential (blau) und spontanaktiven Neuronen (rot). Links unten: Prozentualer Anteil spontanaktiver Neurone in Abhängigkeit von der Differenz zwischen den Na⁺- und K⁺-Halbaktivierungspotentialen in den Klassen des oben aufgetragenen Histogramm. Rechts: Verteilung der randomisierten Neurone mit stabilem Ruhepotential (blau) und Spontanaktivität (rot) über den Na⁺- und K⁺-Halbaktivierungs-Potentialen in deren Randomisierungsbereiche (-45 bis -15 mV für Na⁺ und -60 bis -20mV für K⁺). Die für das Standardneuron von SimNeuron geltenden Werte (-30 bzw. -40mV) als die Mittelwerte der Randomisierung sind gestrichelt eingezeichnet.

Trotzdem werden sich die Auswirkungen veränderter Aktivierungskurven in der Gesamtheit randomisierten Neurone abzeichnen, z.B. in der Verteilung der Spontanaktivität. In Abb. 3.5.2.3 (links oben) ist aufgetragen wie sich 1000 randomisierte Neurone über der Differenz zwischen der Na⁺- und K⁺-Halbaktivierung verteilen, und zwar aufgetrennt nach Neuronen mit stabilem Membranpotential (blaue Balken) und solche mit Spontanaktivität (rot). Letzteres sollten, wie oben festgestellt, mit abnehmender Differenz zunehmen – umso mehr noch, wenn die Differenz negativ wird, also die Na⁺-Halbaktivierungspotentiale in negativerem Bereich liegen als die K⁺-Halbaktivierungspotentiale. Tatsächlich ist die Verteilung spontanaktiver Neurone etwas nach links verschoben.

Viel deutlicher wird der Effekt aber noch, wenn man den prozentualen Anteil spontanaktiver Neurone aufträgt (Abb. 3.5.2.3, links unten). Wenn die Na^+ -Halbaktivierung etwa 30mV oberhalb der von Kalium liegt, ist kaum mehr Spontanaktivität zu erwarten. Liegt die Na^+ -Halbaktivierung aber zufälligerweise im Bereich der K^+ -Halbaktivierung oder sogar negativer, erreicht die Wahrscheinlichkeit spontanaktiver Neurone Werte zwischen 30% und 40%, die deutlich über dem Mittelwert von ca. 20% liegen.

Dass der Anteil spontanaktiver Neurone sehr ungleich über die Randomisierungsbereiche der Na^+ - und K^+ - Halbaktivierungspotentiale verteilt ist, zeigt sich auch schon, wenn man einfach die Position der einzelnen Neurone über ihren Halbaktivierungspotentialen aufträgt und die Neurone entsprechend stabilem Ruhepotential oder Spontanaktivität blau bzw. rot markiert (Abb. 3.5.2.3, rechts). Es ist deutlich zu erkennen, dass sich die roten Punkte spontanaktive Neurone in Bereichen niedrigen Na^+ - und hohen K^+ -Halbaktivierungswerte konzentrieren, wohingegen sich bei hohen Na^+ - und niedrigen K^+ -Halbaktivierungswerten fast nur blaue Punkte von Neurone mit stabilem Ruhepotential finden.

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Wahrscheinlichkeit des Auftretens spontanaktiver Neurone in Abhängigkeit von der Steilheit der Na^+ - und K^+ -Aktivierungskurven die hier nicht gesondert dargestellt sind. Dafür soll noch auf einen dritten, nicht unwesentlichen Parameter spannungsabhängiger Ionenströme eingegangen werden: deren Maximalwert. Die Aktivierungskurven sind im Allgemeinen, wie auch hier, auf den Einheitswert normiert, der dann noch mit dem Maximalwert multipliziert werden muss, um den letztlich gültigen Absolutwert der Leitfähigkeit zu erhalten. Wie alle anderen Modellparameter sind auch diese Werte randomisiert.

Selbstverständlich ist auch hier wieder zu erwarten, dass der Anteil spontanaktiver Neurone zumindest im statistischen Mittel zunimmt, wenn die Na^+ -Ströme im Vergleich zu den K^+ -Strömen größer werden. Dementsprechend zeigt sich ein den Halbaktivierungswerten ähnliches Bild, wenn auch mit umgekehrten Vorzeichen, wenn man die Histogramme der 1000 randomisierten Neurone über der Differenz der Na^+ - und K^+ -Maximalleitwerte aufträgt (Abb. 3.5.2.4, links oben), wobei sich die Abhängigkeit auch hier wieder besonders deutlich in dem prozentualen Anteil spontanaktiver Neurone zeigt (Abb. 3.5.2.4, links unten).

Schaut man aber auf die Verteilung der einzelnen Neurone in der über den Na^+ - und K^+ -Maximalwerten aufgespannten Ebene (Abb. 3.5.2.4, rechts oben), so scheint die Zahl spontanaktiver Neurone im Wesentlichen bei zunehmender Na^+ -Maximalleitfähigkeit anzusteigen wohingegen sich in Richtung veränderter K^+ -Maximalleitfähigkeit kaum ein Effekt ausmachen lässt. Dieser Eindruck bestätigt sich, wenn man die Wahrscheinlichkeit für Spontanaktivität für die Na^+ - und K^+ -Maximalleitfähigkeit getrennt

aufträgt, wie in den Histogrammen in Abb. 3.5.2.4, rechts unten. Bei Na^+ -Werten zwischen 1 und $2\mu\text{S}$ findet sich fast keine Spontanaktivität während diese oberhalb $3\mu\text{S}$ schon bei 30% liegt. Dahingegen liegt der Anteil spontanaktiver Neurone bei allen $g_{K\text{max}}$ Werten um den Mittelwert von etwa 20% mit einer höchstens ganz leichten Tendenz zur Abnahme zu etwas höheren Werten.

Während sich also bei den Aktivierungskennlinien sowohl die Halbaktivierung als auch die Steigung sowohl für Natrium als auch für Kalium in der neuronalen Erregbarkeit, insbesondere in der Tendenz zur Spontanaktivität deutlich bemerkbar machen, gilt dies im Fall der Maximalleitfähigkeiten vornehmlich für die depolarisierenden Na^+ -Ströme, auch wenn sich im Einzelfall ebenfalls ein stabilisierender Effekt erhöhter K^+ -Maximalleitfähigkeit zeigen lässt.

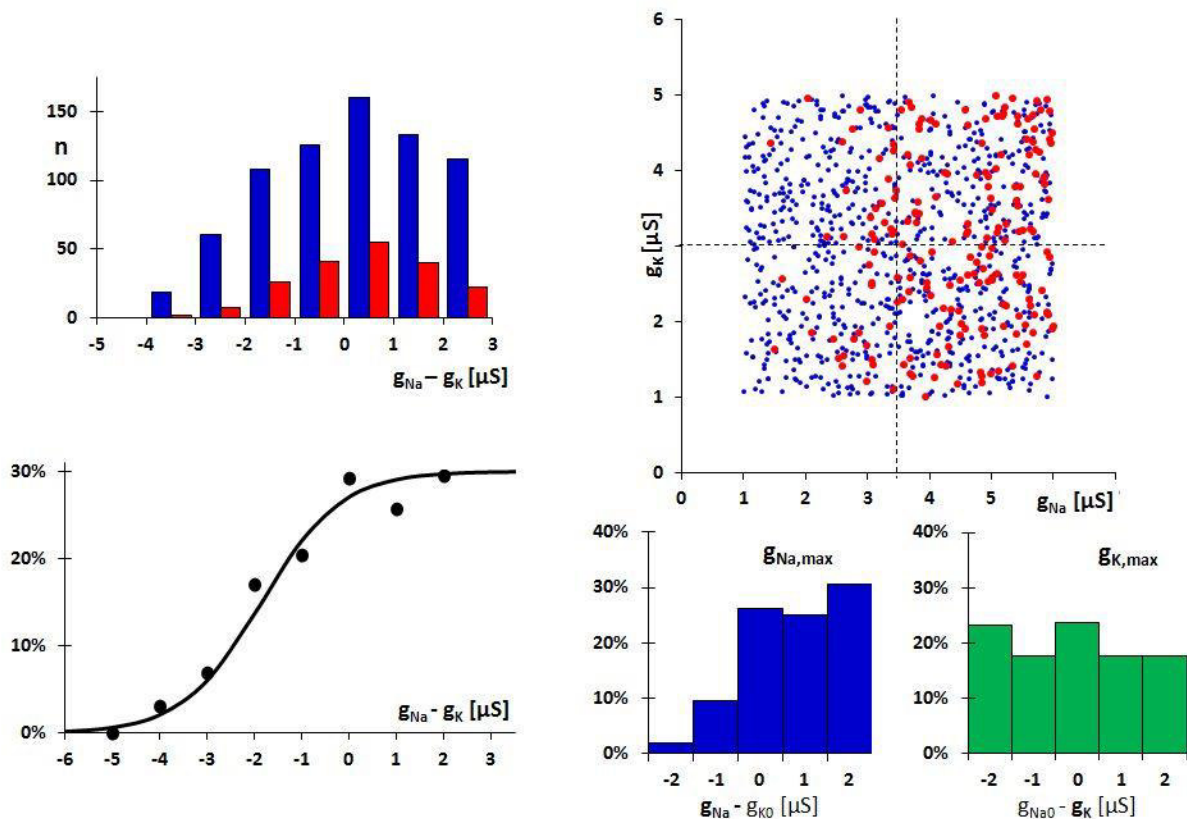


Abbildung 3.5.2.4: Links oben: Histogramm der Verteilung randomisierter Neurone ($n=1000$) über der Differenz der Na^+ - und K^+ -Maximalleitwerte $g_{\text{Na,max}}$ und $g_{\text{K,max}}$ (Klassenbreite: $1\mu\text{S}$) aufgetrennt nach Neuronen mit stabilem Ruhemembranpotential (blau) und spontanaktiven Neuronen (rot). Links unten: Prozentualer Anteil spontanaktiver Neurone in Abhängigkeit von der Differenz zwischen den Na^+ - und K^+ -Maximalleitwerten in den Klassen des oben aufgetragenen Histogramm. Rechts oben: Verteilung der randomisierten Neurone mit stabilem Ruhepotential (blau) und Spontanaktivität (rot) über den Na^+ - und K^+ -Maximalleitwerten in deren Randomisierungsbereiche (1 bis 6 μS für Natrium und 1 bis 5 μS für Kalium). Recht unten: Prozentualer Anteil spontanaktiver Neurone in Abhängigkeit von den Na^+ - und K^+ -Maximalleitwerten (blau).

3.5.3 Neuronengröße

Ein weiterer für die Erregbarkeit wichtiger Parameter ist die Größe der Neuronen, weil sich damit die Membrankapazität verändert. Bei größerer Kapazität braucht man einfach mehr Strom bzw. Ladung um die Membran um einen gewissen Wert zu depolarisieren ($V = Q/C = It/C$).

Das war übrigens auch einer der Gründe, warum es zur Auslösung eines APs bei Neuron A2 in Abb. 3.5.0.2, trotz stärker vor-depolarisiertem Ruhepotential, eine größere Stromstärke brauchte als bei Neuron A1. Neuron A1 hatte bei einem Durchmesser von $45,5\mu\text{m}$ eine Membrankapazität von 65pF während Neuron A2 mit annähernd doppelt so großen Durchmesser ($94\mu\text{m}$) eine fast 4-fach größere Membrankapazität (278pF) aufwies.

Entsprechendes gilt für den Vergleich der beiden Pacemaker Neurone in Abb. 3.5.0.2-B. Auch in diesem Fall hatte das blau eingezeichnete Neuron eine deutlich höhere Membrankapazität als das rot eingezeichnete Neuron. Die Depolarisation wird langsamer, wodurch die Frequenz von ca. 135Hz auf ca. 80Hz zurück geht. Auch die Aktionspotentiale werden kleiner. Sie gehen in ihrer Spitze gerade noch knapp über 0mV .

Solche Effekte lassen sich am einfachsten in einer Computersimulation wie in dem virtuellen SimNeuron Labor darstellen, z.B. durch die Bestimmung der sog. Rheobase. Das ist die Mindeststromstärke, die bei beliebig langer Reizdauer zur Auslösung eines Aktionspotentials benötigt wird. Ein entsprechendes Experiment ist in Abb. 3.5.3.1 anhand des Standardneurons des virtuellen SimNeuron Labors dargestellt. Die Rheobase beträgt beim Standardneuron $1,7\text{nA}$. Bei dem gleichen Neuron aber doppelter Größe (hier im Neuron Editor eingestellt) führt diese Stromstärke nur zu einer leichten Verschiebung des Potentials. Erst bei doppelter Stromstärke ($3,4\text{nA}$) erhält man wieder ein vergleichbares Aktionspotential.

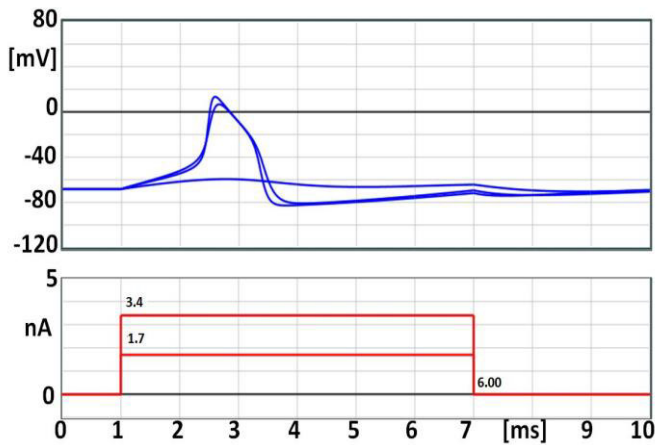


Abbildung 3.5.3.1: Zusammenhang zwischen Neuronengröße (Membrankapazität) und neuronaler Erregbarkeit: Beim Standardneuron des SimNeuron Labors braucht es eine Mindeststromstärke von 1,7nA zur Auslösung eines Aktionspotentials bei lang dauerndem Reiz (hier ca. 7ms). Die gleiche Stromstärke führt bei Verdopplung der Membrankapazität des Standardneurons von 0,1 auf 0,2nF nur zu einer leichten Depolarisation. Mit der doppelten Stromstärke kann wieder ein Aktionspotential von ungefähr gleicher Form wie vorher ausgelöst werden (mit etwas kleinerer Amplitude).

Ähnliche Auswirkungen lassen sich auch bezüglich der Spontanaktivität darstellen. Abb. 3.5.3.2 zeigt ebenfalls wieder Registrierungen aus dem SimNeuron Current-Clamp Labor. In A ist die Spontanaktivität des Pacemaker-Neurons mit den in SimNeuron voreingestellten Parametern aufgezeichnet. Die Feuerrate beträgt etwa 135Hz. Bei ansonsten gleichen Bedingungen aber doppeltem Durchmesser des Neurons, was 4-facher Membrankapazität entspricht, geht sowohl die Entladungsrate zurück (auf ca. 80Hz) als auch die AP Amplitude (B). Eine weitere Erhöhung auf das 16-fache der ursprünglichen Kapazität (4-facher Durchmesser) bringt die Spontanaktivität völlig zum Erliegen (C). Das Neuron reagiert auch auf massive Strominjektionen nur noch mit minimalen Potentialänderungen. Dies hängt damit zusammen, dass auch die aktiven, spannungsabhängigen Ströme für diese Membrankapazität zu gering sind, um ein richtiges AP zu generieren.

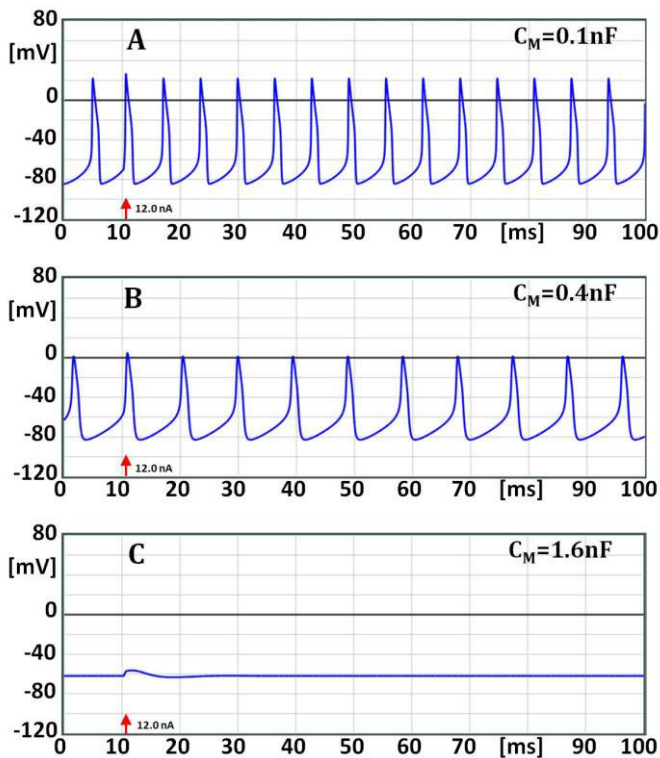


Abbildung 3.5.3.2: Zusammenhang zwischen Neuronengröße (Membrankapazität) und Spontan-Aktivität: Das Pacemaker Neuron im SimNeuron-Labor generiert Aktionspotentiale mit einer Frequenz von ca. 160 Hz. Ein Neuron von doppeltem Durchmesser (4-facher Membranfläche bzw. Kapazität (hier im Neuron-Editor von SimNeuron eingestellt) verringert sich die Frequenz auf ca. 105Hz. Bei nochmaliger Verdopplung des Durchmessers kommt die Spontanaktivität völlig zum Erliegen. Auch ein externer Strompuls (durch rote Pfeile markiert) führt nur noch zu einer leichten Depolarisation.

In den zufallsgenerierten Neuronen mit einer Vielfalt von insgesamt 18 randomisierten Parametern sind solche Effekte natürlich wieder nur noch in statistischen Massen erkennbar. In Abb. 3.5.3.3 ist die Verteilung von 1000 randomisierten Neuronen über der Membranfläche/-Kapazität aufgetragen, getrennt nach Neuronen mit stabilem Ruhemembranpotential (blau) und solchen mit Spontanaktivität (rot). Es ist deutlich zu erkennen, dass Spontanaktivität zu einem merkbaren Anteil nur bei kleinen Neuronen mit entsprechend kleiner Membrankapazität zu finden ist – hier hauptsächlich in einem Bereich unterhalb 0.1nF (dem Wert des Standardneurons in SimNeuron).

Allerdings führt eine kleine Membrankapazität nicht zwingend zur Spontanaktivität. Auch bei den kleinsten Neuronen steigt der Anteil spontanaktiver Neurone kaum mal über 50%. Ob wirklich Spontanaktivität auftritt, ist auch hier wieder von vielen anderen Parametern abhängig. So lässt sich bei elektrophysiologischen Registrierungen, nach Aussage der Experimentatoren, nur schwer ein Zusammenhang zwischen Neuronengröße und neuronaler Erregbarkeit oder Spontanaktivität feststellen. Dies dürfte daran liegen, dass mit zunehmender Membranfläche auch die Anzahl der Ionenkanäle zunimmt. Die Dichte der Ionenkanäle, also deren Anzahl pro μm^2 Membranfläche scheint relativ konstant zu sein (Caffrey et al., 1992), zumindest nicht systematisch mit der Neuronengröße abzunehmen. Das heißt, dass bei größeren Neuronen auch die Maximalwerte der neuronalen Leitfähigkeiten größer sein sollten.

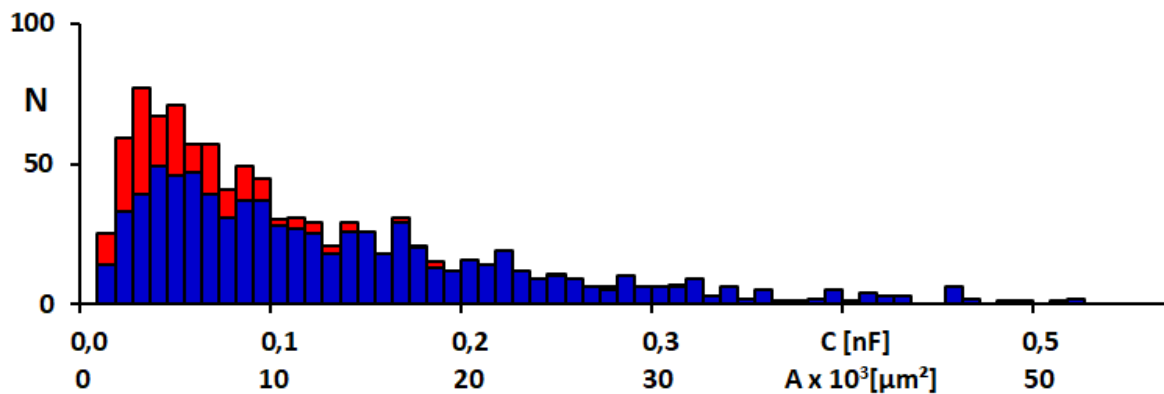


Abbildung 3.5.3.3: Verteilung von 1000 Neuronen mit randomisierten Parameterwerten über der ebenfalls randomisierten Membran-Kapazität (Fläche) mit lognormaler Verteilung entsprechend des in Abschnitt 3.4.4 beschriebenen Algorithmus (Klassenbreite: 0,01nF). Die blauen Balken repräsentieren Neurone mit stabilem Ruhepotential. Die Zahl spontanaktiver Neuron ist darauf addiert (rote Anteile) woraus sich die Gesamtverteilung ergibt. Die Klassenbreite ist 0,01nF.

Man kann auch solche Zusammenhänge zwischen Neuronengröße und Leitfähigkeiten in SimNeuron durchspielen. In Abb. 3.5.3.4 wurde noch einmal das Beispiel mit dem Standardneuron aus Abb. 3.5.3.1 aufgegriffen. Nun wurden aber nicht nur die Neuronengröße, sondern auch die Maximalwerte spannungsabhängiger Ströme (Leitfähigkeiten) verdoppelt. Damit lässt sich auch bei unveränderter Stromstärke wieder ein Aktionspotential auslösen. Dieses AP kommt im Vergleich zum ursprünglichen AP leicht zeitlich verzögert, ist aber sogar etwas größer. Wenn man allerdings auch die Leckleitfähigkeiten um das doppelte erhöht, hat man wieder die Situation, dass kein AP ausgelöst werden kann und nur eine leichte Depolarisation zu sehen ist. Nun muss man auch die Stromstärke wieder verdoppeln, um ein AP zu generieren. Dieses ist dann exakt das gleiche wie das ursprüngliche Aktionspotential, da auch der externe Strom an die verdoppelten Werte der Neuronparameter angepasst ist. Man würde also erwarten, dass bei größeren Neuronen im Mittel auch ein größerer Strom gebraucht wird, um die Membran zu depolarisieren.

Bei Pacemaker Neuronen wird der Strom intern generiert. Wenn man also die Leitfähigkeiten exakt an die Membranfläche anpasst, so wird man immer wieder das identische Neuron mit immer derselben Spontanaktivität erhalten. Allerdings können schon leichte Abweichungen in dem einen oder anderen Parameterwert zu ganz unterschiedlichem Verhalten führen – vom stabilen Ruhemembranpotential zu Pacemaker-Aktivität unterschiedlicher Frequenz und unterschiedlicher Größe und Form der Aktionspotentiale. Von extrazellulären Registrierungen spontan aktiver Neurone wird berichtet, dass sehr große Aktionspotentiale, die mit gewisser Wahrscheinlichkeit auf große Neurone hinweisen,

meist eine deutlich geringere Frequenz aufweisen als die Folgen kleiner Aktionspotentiale, was den Registrierungen in Abb. 3.5.3.1 entsprechen würde.

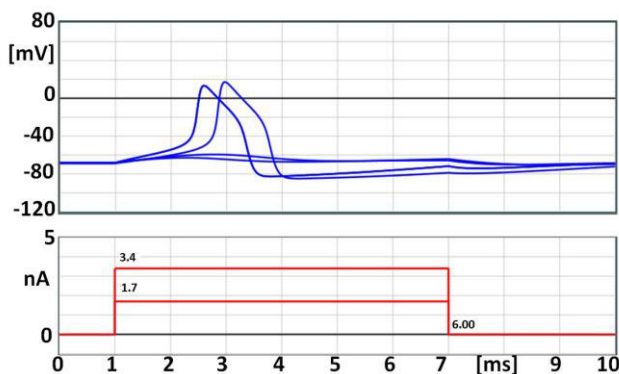


Abbildung 3.5.3.4: Auswirkungen der Neuronengröße (Membrankapazität) und veränderter Leitfähigkeiten auf die neuronale Erregbarkeit. Der gleiche Strompuls der beim Standardneuron von „SimNeuron“ gerade noch ein AP auslösen kann, führt auch bei einer doppelt so großen Membrankapazität zu einem AP (leicht zeitlich verzögert), wenn ebenfalls die Maximalleitfähigkeiten spannungsabhängiger Ströme verdoppelt wurden. Wenn aber auch die Leckleitfähigkeiten verdoppelt werden bleibt der Strompuls unerschwellig. Erst durch Verdopplung der Stromamplitude lässt sich wieder ein AP auslösen, das in diesem Beispiel dem ursprünglichen völlig identisch ist.

3.5.4 Zusammenfassung der Randomisierungseffekte

In den vorangegangenen Abschnitten wurde gezeigt, dass sich mit der hier vorgenommenen Randomisierung von immerhin 18 neuronalen Modellparametern eine gewisse Diversität neuronaler Erregbarkeit und Spontanaktivität erreichen lässt. Jeder einzelne dieser Parameter hat natürlich einen Einfluss auf die neuronale Dynamik was in zufallsgenerierten Neuronen angesichts der vielen anderen Parametern sich aber nicht immer direkt nachweisen lässt.

Als ein Beispiel systematischer Parametereffekte ist in Tabelle 3.5.4.1 zusammengestellt, wie das durch leichte (3mV) Verschiebung der Na^+ -Halbaktivierung zum Pacemaker gemachte Standardneuron durch die Veränderung anderer Parameter wieder zu einem stabilen Ruhepotential kommt. Dazu benötigt es meist ebenfalls nur sehr kleine Veränderungen. So reicht schon eine gleichsinnige Verschiebung der K^+ -Halbaktivierung um nur 1mV aus, um das Ruhepotential wiederherzustellen. Nur wenig mehr an Verschiebung braucht es bei dem Halbpotential der Na^+ -Inaktivierung und anderer Parameter spannungsabhängiger Ströme wie der Steilheit der Aktivierungskurven oder der Maximalleitfähigkeiten. Dahingegen muss an den Zeitkonstanten schon etwas kräftiger gedreht werden.

Etwas undurchsichtiger wird es bei den passiven Strömen, da hier nur die Werte der Leckleitfähigkeit und des Leckpotentials in die Membran-Gleichung eingehen, die allerdings nicht direkt randomisiert sind, sondern von den randomisierten Ionenkonzentrationen und Einzel-Leckleitfähigkeiten abhängen. Bei den Ionenkonzentrationen und Einzel-Leckleitfähigkeiten braucht es knapp 10% Veränderung um das Ruhepotential wiederherzustellen, was bei den Leckpotentialen allerdings nur zu äußerst minimalen Veränderungen führt.

Die Variabilität der einzelnen Parameter kann sich also sehr stark in der neuronalen Erregbarkeit bemerkbar machen, was bis zum Übergang vom Ruhepotential zur Spontanaktivität reicht. Dies ist natürlich wieder davon abhängig, wie nahe dem Neuron an dieser Bifurkation liegt. Einige Beispiele wurden in den vorigen Abschnitten gezeigt.

Es wurde allerdings ebenfalls gezeigt, dass sich solche Effekte in den zufallsgenerierten Neuronen nur schwer und, wenn überhaupt, nur im statistischen Mittel nachweisen lassen. Es hat sich des Weiteren herausgestellt, dass die Effekte unterschiedlich stark ausgeprägt sind, und dass es oft nicht die einzelnen Parameter sind, sondern Parameteränderungen in bestimmten Kombinationen, deren Effekte sich in der neuronalen Erregbarkeit besonders deutlich abzeichnen – auch in der Häufigkeit spontanaktiver Neurone. Dies gilt vor allem auch für die Differenz zwischen den Leitfähigkeiten der Na^+ - und K^+ -Leckströme oder der Differenz zwischen den Halbaktivierungspotentiale spannungsabhängiger Na^+ - und K^+ -Ströme. Bei den Maximalwerten ist es dahingegen vornehmlich der Na^+ -Strom, der sich auswirkt, während die Maximalleitfähigkeit der K^+ -Ströme im Mittel ohne deutlichen Effekt bleibt. Die Neuronengröße ist natürlich einer jener Parameter, der für sich alleine steht.

Tabelle 3.5.4.1: Zusammenstellung der Parameterwerte, welche ein Pacemaker Neuron in einem Neuron mit stabilem Membranpotential umwandeln.

	Parameter	Neuron-Zustand	
		Von Stabil	Zu Spontanaktiv
Na ⁺ -Halb-Aktivierungspotential [mV]	V_{hNa}	-30	-33

		Von Spontanaktiv	Zu Stabil
Spannungsabhängige Komponente			
Halb-Potentiale [mV]	V_{hK}	-40	-42
	V_{hiNa}	-55	-58
Steilheiten (Slope) [mV ⁻¹]	s_{Na}	0,14	0,15
	s_{iNa}	0,12	0,10
	s_K	0,12	0,11
Zeitkonstanten [ms]	τ_{Na}	0,05	0,15
	τ_{iNa}	1,50	0,65
	τ_K	1,80	0,85
Maximale Leitfähigkeiten [μS]	$g_{Na_{max}}$	3,5	3,3
	$g_{K_{max}}$	3,0	3,3

Passive Komponente

Leckpotential V_L [mV]			
N.B.: Die Verschiebung des Leckpotentials erfolgt durch Verschiebung der einzelnen Leckleitfähigkeiten (g_{LNa} oder g_{LK}) oder der Gleichgewichtspotentiale V_{Na} oder V_K (also gemäß der Nernst-Gleichung durch die inneren oder äußeren Ionen-Konzentrationen).			
Na-Leck-Leitfähigkeit [nS]	g_{LNa}	30	25
	$\rightarrow g_L$	200	195
	$\rightarrow \rightarrow V_L$	-66,9	-69,9
K-Leck-Leitfähigkeit [nS]	g_{LK}	170	186
	$\rightarrow g_L$	200	216
	$\rightarrow \rightarrow V_L$	-66,9	-68,5
Na-Gleichgewichtspotential [mMol/l]	$[Na]_{out}$	132,0	113,7
	oder $[Na]_{in}$	20,0	23,3
	$\rightarrow V_{Na}$	50,0	46,0
	$\rightarrow \rightarrow V_L$	-66,9	-67,5
K-Gleichgewichtspotential [mMol/l]	$[K]_{out}$	5,5	5,2
	oder $[K]_{in}$	150,0	158,0
	$\rightarrow V_K$	-87,6	-89,0
	$\rightarrow \rightarrow V_L$	-66,9	-68,1

4 Diskussion

Das Entladungsverhalten und die Sensitivität von Neuronen wird entscheidend durch das Zusammenspiel verschiedener, spannungs- und ligandengesteuerter Ionenkanäle bestimmt. Welche dieser Ionenkanäle in welchen Situationen einen starken oder weniger starken Einfluss haben und in welcher Art sich dieser auf die Dynamik der Neurone auswirkt, ist aus den Messungen von Ionenströmen alleine schwer vorhersagbar. Ursache sind die schon seit den bahnbrechenden Arbeiten von Hodgkin und Huxley bekannten nichtlinearen und zeitverzögerten Wechselwirkungen. Aufgezeigt wurde dies anhand eines Computermodells zur Simulation experimentell gemessenen Daten, das noch heute als Ausgangspunkt und Standard aller neuronalen Simulationen gilt (Hodgkin and Huxley, 1952).

Bei Hodgkin und Huxley ging es noch um die Erklärung des Verlaufs der Weiterleitung eines einfachen Nerven-Aktionspotentials an einem Tintenfisch-Axon, wozu im Wesentlichen ein potentialabhängiger Na^+ - und K^+ -Kanal ausreichte. Inzwischen kennt man, insbesondere seit der Einführung der Patch-Clamp Technik, einer weiteren bahnbrechenden und mit dem Nobelpreis ausgezeichneten Arbeit, eine Vielzahl unterschiedlichster spannungs- und ligandengesteuerter Na^+ - und vor allem K^+ -Kanäle sowie diverse Ca^{++} und Cl^- -Kanäle mit teilweise weit reichendem Einfluss auf die neuronale Aktivität (Neher and Sackmann, 1976; Neher and Sakmann, 1992).

Das HH Modell ist nach wie vor das den physiologischen Prozessen am nächsten kommende Modell. Trotz dem ist es wahrscheinlich nicht das am häufigsten genutzte Computermodell zur Simulation neuronaler Aktivität. Es wurde vor allem immer wieder kritisiert, dass es zu rechenintensiv ist, insbesondere wenn es um die Simulation neuronaler Netzwerke mit sehr vielen Einzelneuronen geht (Izhikevich, 2003). Dies dürfte allerdings angesichts erheblich zugenommener Rechengeschwindigkeit der Computer bald kein wesentliches Problem mehr darstellen. Hinzu kommt aber noch ein vor allem für die Bio-Mathematik wichtiger Punkt, nämlich dass es ein 4-dimensionales Modell ist, also 4 Differentialgleichungen aufweist die explizit nicht mehr lösbar sind.

Es gibt daher seit vielen Jahren immer wieder Ansätze die Hodgkin Huxley Gleichungen zu vereinfachen. Der vor allem in der Biophysik wohl erfolgreichste Ansatz ist das auf 2 Differentialgleichungen herunter gebrochenen Fitzhugh-Nagumo (FN) Modell (Fitzhugh, 1961; FitzHugh, 1965), dessen Variablen und Parameter allerdings keine direkte Entsprechung mehr zu physiologischen Größen aufweisen. Ein anderes sehr weit verbreitetes Modell ist das (Leaky-) Integrate-and-Fire (LIF) Modell (Abbott, 1999; Abbott and Regehr, 2004; Plant, 1978; Plant, 1981), bei dem vollständig von Membranmechanismen abstrahiert wird und nur noch die wesentlichen Phänomene

neuronaler Erregbarkeit nachgebildet werden. Die Auslösung eines Nervenimpulses, wenn ein Potential durch Integration bestimmter Eingangsströme eine bestimmte Schwelle überschreitet. Es gibt eine Reihe anderer Vereinfachungen, z.B. in Kombination der LIF und FN Modelle (Izhikevich, 2003; Izhikevich and Edelman, 2008), z.T. auch wieder näher an Hodgkin-Huxley (Hodgkin and Huxley, 1952) aber z.T. auch völlig abstrahiert.

In der Marburger Neurodynamik Gruppe wurde schon seit vielen Jahren ein anderer Weg zur Vereinfachung der HH Ansatzes beschritten – vor allem auch mit dem Ziel, die Modellparameter an die wirklich messbaren Membranparameter anzupassen. Dieser Ansatz und vor allem seine Überprüfung im direkten Vergleich mit dem ursprünglichen HH-Ansatz sind in Abschn. 3.1 beschrieben. Auf diese Weise lässt sich das ursprünglich 4-dimensionale HH Modell im Prinzip auf 2 Dimensionen herunterbrechen (Postnova et al., 2009; Postnova et al., 2010b; Postnova et al., 2011b). Wenn es alleine um die Generierung von Aktionspotentialen geht, kann eine Differentialgleichung durch unmittelbare, zeitunabhängige Aktivierung der schnellen Na^+ -Ströme eingespart werden und eine andere durch Verzicht auf die Na^+ -Inaktivierung. Dies lässt sich häufig dadurch rechtfertigen, dass die wesentlichen Komponenten der Impulsauslösung bei unterschwelligen oder synaptischen Ströme liegen – womit sich natürlich die Dimensionalität wieder erhöht.

In dieser Arbeit wurde allerdings weder auf die zeitabhängige Na^+ -Aktivierung noch auf die Inaktivierung verzichtet. Zwei oder vier Dimensionen waren hier nicht die entscheidende Frage. Im Hintergrund stand auch immer die SimNeuron Labore, in denen es beispielsweise im Voltage-Clamp Labor möglich sein sollte, auch die Inaktivierung darzustellen und zu untersuchen – auch im Hinblick auf die möglichen Auswirkungen deren Randomisierung (s. Abschn. 4.1).

Dahingegen wurden die üblicherweise auf ein Einheitsneuron von 1qcm Membranfläche bezogenen Modelle durch ein Modell realitätsnaher Neuronengröße (s. Abschn. 3.2) ersetzt. Dies kann natürlich nicht die Gesamtheit der Neurone repräsentieren, auch nicht bei anhand der nachfolgenden Randomisierung. Wichtig ist, dass das Modell nun die Möglichkeit bietet, konkrete Werte einzusetzen, wie sie sich z.B. aus experimentellen Messungen ergeben. Dabei muss man auch dieses Modellneuron immer noch als sog. „punktförmiges“ oder vielleicht auch „kugelförmiges“ Neuron betrachten, da es ansonsten keine Kompartimentierung und keine spezifischen Strukturen mit Fortläufern wie Axon mit Axonhügel oder Dendriten berücksichtigt.

Was die Modellerweiterungen (s. Abschn. 3.3) betrifft, so wurden hier nicht zusätzliche Ionenkanäle eingefügt, abgesehen von einigen vorläufigen, nachfolgend noch kurz beschriebenen Simulationen zur

Synchronisation neuronaler Netze mit randomisierten Neuronen. Hier ging es vor allem darum, auch die sogenannten passiven Membraneigenschaften anstatt durch Einheitswerte durch deren physiologisch relevanten Parameter zu beschreiben. Wo diese ansonsten durch eine einzelne Leckleitfähigkeit und ein einzelnes Leckpotential repräsentiert sind, wird in diesem erweiterten Modell berücksichtigt, dass diese Werte sich physiologischerweise aus verschiedenen Leitfähigkeiten und Potentialen zusammensetzen. Letztere lassen sich wiederum über die Nernst Gleichung aus den entsprechenden Konzentrationsverhältnisse berechnen, die ebenfalls Berücksichtigung finden. Nun könnte man natürlich auch noch die Ionenströme durch aktive Transportprozesse über die Ionenpumpen berücksichtigen die allerdings auch bei den allermeisten Experimenten, von spezifischen Ansätzen abgesehen, keine besondere Rolle spielen.

Dies alles, eine experimentell motivierte Vereinfachung der Hodgkin-Huxley Gleichungen (Abschn. 3.1), die Skalierung der Parameterwerte auf realistische Neuronengröße (Abschn. 3.2) sowie die Modellerweiterungen auch zur Berücksichtigung der passiven Membraneigenschaften (Abschn. 3.3), war erst mal erforderlich, um eine physiologisch fundierte Grundlage zur Einführung neuronaler Diversität zu schaffen (Abschn. 3.4). Auch dabei hat es sich gezeigt, dass schon kleine Veränderungen der passiven Membraneigenschaften, wie der Ionenkonzentrationen und der dadurch bestimmten Gleichgewichtspotentiale (Abschn. 3.4.1) und die Leck-Leitfähigkeiten (Abschn. 3.4.2), sehr wohl erhebliche Auswirkungen auf die neuronale Erregbarkeit haben können. Dies gilt natürlich ebenfalls und insbesondere für die Kontrollparameter der spannungsabhängigen Ströme (Abschn. 3.4.3). Dies betrifft nicht nur deren Maximalwerte, sondern vor allem auch veränderte Steilheiten und verschobene Halbaktivierungspotentiale der Aktivierungskennlinien.

Dabei hat es sich gezeigt, dass man schon mit einer gleichverteilten Randomisierung grundlegender Parameter zu physiologisch adäquaten Verteilungen der für das Gleichungssystem relevanten Parameter kommt. Dies liegt unter anderem daran, dass sich solche Parameter wie das Gleichgewichtspotential erst aus verschiedenen anderen Parametern, wie den Ionenkonzentrationen ergeben. Die annähernd normalverteilte Leck-Leitfähigkeit ergibt sich beispielsweise aus 6 unterschiedlichen Gleichverteilungen. Es kommt hinzu, dass es dabei keineswegs immer um lineare Zusammenhänge geht, wie z.B. bei den spannungsabhängigen Strömen (Abschn. 3.4.3).

Man erhält verschiedene Verteilungsformen der funktionell wichtigen Größen, die mehr oder weniger einer Normalverteilung ähnlich sind aber den Vorteil haben, dass sie begrenzt sind und in innerhalb eines physiologisch sinnvollen Bereichs bleiben, vor allem nicht physiologisch widersinnige Werte wie etwa negative Ionenkonzentrationen oder Leitfähigkeiten annehmen können.

Bemerkenswert hat sich aus dieser Vorgehensweise auch ein neuer Ansatz zur numerischen Bestimmung log-normalverteilter Werte ergeben, die am ehesten der Verteilung der Neuronengröße entspricht (s. Abschn. 3.4.4). Lognormal-verteilte Zufallszahlen werden ansonsten üblicherweise auf indirektem Weg aus der dem Logarithmus der Normalverteilung bestimmt. Dafür braucht es wiederum ein spezielles Verfahren, den sog. Box-Müller Algorithmus, aus dem sich normalverteilte Werte aus zwei gleichverteilten Zufallszahlen bestimmen lassen (Box and Muller, 1958).

Mit dem hier entdeckten Verfahren, basierend auf der Nernst-Gleichung zur Berechnung der Gleichgewichtspotentiale aus dem Logarithmus der Ionenkonzentrationen, geht dies auf direktere und einfachere Art. Zudem ermöglicht dieser neue Algorithmus durch entsprechende Wahl der Parameter nicht nur lognormalverteilte Zufallszahlen zu ziehen, sondern auch verschiedene andere Verteilungsformen zu generieren die z. B. einer Dreiecksverteilung oder der Laplace Verteilung aber auch der Standard-Normalverteilung entsprechen. Verschiedenen dieser so generierten Verteilungsformen sind bereits in Abb. 3.4.4.2 dargestellt. Eine Publikation dieses neuen numerischen Verfahrens ist in Vorbereitung.

Auf der Grundlage dieser Randomisierungskonzepte ergeben sich etwa 20% spontan-aktive Neurone, sog. Pacemaker Neurone, während ca. 80% der Neurone ein stabiles Ruhemembranpotential aufweisen. Dies dürfte der physiologischen Realität in vielen Bereichen des ZNS recht nahekommen, auch wenn hierzu keine konkreten Zahlen zu finden sind. Diese einfach zu erfassenden Unterschiede zwischen Ruhepotential und Spontanaktivität wurden als Maßstab genommen um die Auswirkungen der Randomisierung spezifischer Parameter auf die neuronale Erregbarkeit zu untersuchen.

Es hat sich dabei gezeigt, dass es vielfach nicht ein einzelner Parameter ist, der über die neuronale Erregbarkeit bestimmt, sondern meist eine bestimmte Kombination von Parameterwerten. Dabei spielen auch die sog. passiven Membraneigenschaften eine nicht unwesentliche Rolle, was allgemein bekannt ist und auch klinisch genutzt wird. So hat eine Erhöhung extrazellulärer K^+ -Konzentration natürlich einen depolarisierenden Effekt, der zunächst zu einer verstärkten Erregbarkeit führt und dann gegebenenfalls in einem Depolarisationsblock endet. Derart drastische Eingriffe standen hier aber nicht im Fokus, sondern eher die natürlicherweise zu erwartende Variationsbreite der verschiedenen Membranparameter. So kann z.B. eine Verschiebung des K^+ -Gleichgewichtspotential und eine dadurch depolarisiertes Leckpotential durch eine entsprechende Verschiebung der Na^+ -Aktivierung wieder kompensiert werden. Und ein etwas größeres Neuron braucht natürlich auch größere Ströme um ein Aktionspotential auszulösen.

Diese Untersuchungen haben aufgezeigt, dass man mit einer physiologisch plausiblen Modifizierung der ursprünglichen Hodgkin-Huxley Gleichungen ein Computermodell neuronaler Erregung erhalten kann, dessen Parameterwerte sich in den heutzutage typischen experimentellen Messungen wieder finden und das sich auch leicht modifizieren lässt - bis hin zur Randomisierung der Parameterwerte. Die Untersuchungen der Randomisierungseffekte einzelner Membranparameter lieferten aufschlussreiche Einblicke in die Grundlagen neuronaler Erregbarkeit und deren Diversität – was sich auch verschiedenen Ebenen anwenden lässt.

Im Folgenden sollen noch zwei Anwendungsbeispiele der hier eingeführten Randomisierung zur Implementierung neuronaler Diversität aufgeführt werden. Zunächst geht es um die Randomisierung von Neuronen für das Lernprogramm SimNeuron der Virtual-Physiology Serie (www.virtual-physiology.com), wobei allerdings spontanaktive Neurone ausgeschlossen sein sollten. Der Ansatzpunkt der hier vorgelegten Arbeit ergab sich nicht zuletzt aus dem allen Virtual-Physiology Programmen zugrundeliegenden Konzept, den Studierenden virtuelle Präparate anzubieten, von denen keines dem anderen völlig identisch sein soll. Voll funktionsfähige aber zeitlich limitierte Demo Versionen aller Virtual-Physiology Programme können über www.virtual-physiology.com heruntergeladen werden.

In dem wissenschaftlich besonders interessanten Ansatz geht es um Untersuchungen neuronaler Netze und deren Synchronisation. Dabei wird häufig mit homogenen Netzwerken gearbeitet, die sich aus identischen Neuronen unterschiedlicher Anfangsbedingungen zusammensetzen. Es ist zumindest jedem Experimentator gut bekannt, dass es wohl kaum ein Neuron gibt, das einem anderen vollständig gleicht – nicht einmal bei gleicher Funktion innerhalb eines bestimmten Hirnareals. Dieser physiologischen Diversität von Neuronen soll durch die hier eingeführte Randomisierung Rechnung getragen werden. Dass dies erhebliche Auswirkungen haben kann soll in knapper Form anhand z.T. vorläufiger Ergebnisse aus einer Untersuchung zur neuronalen Synchronisation vorgestellt werden.

4.1 SimNeuron

SimNeuron ist ein Computerprogramm aus der Virtual-Physiology Serie, die in der AG Neurodynamik des Physiologischen Instituts entwickelt wurde. Es handelt sich dabei um virtuelle Labore in den die Studierenden grundlegende physiologische/pharmakologische Experimente durchführen können. Neben SimNeuron gehören zu dieser Serie auch SimNerv und SimMuscle zum Experimentieren mit virtuellen Präparaten des Ischiasnerven und des Wadenmuskels des Frosches, sowie SimHeart und SimVessel zur Untersuchung virtuellen Präparate der Ratte: dem isolierten Herz in der Langendorff Anordnung bzw. glattemuskulären Streifen der Aorta und des Magen-Antrum im Organ-Bad.

In diesen virtuellen Laboren finden die Studierenden die virtuellen Präparate und alle notwendigen Geräte zur Durchführung der Experimente mit frei wählbaren Einstellungen. Ausgefeilte mathematische Algorithmen garantieren für adäquate Reaktionen der Präparate – auch unter Berücksichtigung der physiologischen Diversität. Randomisierte Parameterwerte sorgen dafür, dass kein Studierender ein exakt gleiches Präparat erhält wie ein anderer, wobei sich die Parameterwerte aber immer in einem physiologisch sinnvollen Bereich liegen.

Bezugspunkt für die Randomisierung der Parameterwerte in SimNeuron ist das sog. „Standard Neuron“. Dieses entspricht in etwa mit geringen Abweichungen dem in diesen Untersuchungen verwendeten „General Neuron“. Es sind meist dieselben Parameter-Mittelwerte wie sie der oben beschriebenen Randomisierung zugrunde gelegt wurden. Dieses Standard-Neuron hat ein stabiles Ruhemembranpotential. Wie in Abschn. 3.5. gezeigt wurde, kann aber dieses Standardneuron durch z.T. nur leichte Veränderungen bestimmter Parameterwerte, zu einem spontanaktiven Pacemaker-Neuron werden.

Entscheidend ist, ob am Leck-Potential ein Einwärts-Strom vorhanden ist, der zu einer kontinuierlichen Depolarisation bis zur Auslösung eines Aktionspotentials führt. Dazu muss der Na^+ -Strom genügend groß sein, auf jeden Fall größer als der K^+ -Strom. Da durch die Depolarisation auch der K^+ -Strom verstärkt wird, kann diese meist noch im unter-schweligen Bereich abgefangen werden. Dies führt dann zu einem leicht über dem Leckpotential liegenden Ruhemembranpotential. Etwaige Unterschiede zwischen Ruhepotential und Leckpotential lassen sich im SimNeuron Labor erkennen, wenn man die aktiven Ströme durch Applikation von TTX und TEA blockiert, so dass nur noch die Leckströme übrigbleiben.

Auf der Grundlage dieses Standardneurons und mit oben vorgenommenen Randomisierung sind aber 20% der Neurone spontan aktiv. Um das Ruhepotential des Standardneurons aufzuheben genügt

beispielsweise schon eine leichte Verschiebung der Na^+ -Aktivierung zu stärker hyperpolarisierten Werten (s. Abb. 3.5.2.1) oder eine Erhöhung der maximalen Na^+ -Leitfähigkeit gegenüber der K^+ -Leitfähigkeit (s. Abb. 3.5.2.4). Auch bei Verschiebung des Leckpotentials zu mehr depolarisierten Werten nimmt die Wahrscheinlichkeit zu, dass Spontanaktivität auftritt, insbesondere wenn sich gleichzeitig die Leckleitfähigkeit erhöht (s. Abb. 3.5.1.1). Schließlich verändert sich auch die Größe des Neurons, das heißt mit der durch die Membranfläche vorgegebenen Membrankapazität, die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Spontanaktivität (s. Abb. 3.5.3.3). Dies sind die wesentlichen Parameter bei deren Randomisierung in SimNeuron gewisse Einschränkungen vorgenommen wurden um die zufällige Generierung spontanaktiver Neurone zu verhindern.

Das entspricht ziemlich exakt den Ansatz dieser Arbeit, die tatsächlich auch auf das Konzept der Virtual-Physiology Programme zurückgeht. Ich selbst habe SimNeuron wie auch SimNerv und SimMuscle programmiert. Die Randomisierung der Neuronenparameter beruht auf der hier vorgelegten Arbeit. Allerdings mussten für SimNeuron noch einige Einschränkungen vorgenommen werden.

Zu den grundlegenden Untersuchungen in dem virtuellen SimNeuron-Labor gehört u. A. die Bestimmung der Erregungsschwelle des Neurons in Abhängigkeit von einem extern applizierten Strompuls unterschiedlicher Amplitude und Dauer, also die Bestimmung physiologisch und auch klinisch wichtiger Kennwerte wie Rheobase und Chronaxie. Wenn das Neuron aber von sich aus schon Aktionspotentiale generiert, gibt es natürlich keine solche Erregungsschwelle. Also wurde beschlossen, den Studierenden ausschließlich Neurone mit stabilem Ruhepotential anzubieten, wobei es fortgeschrittenen Studierenden gegebenenfalls möglich sein sollte durch entsprechende Manipulation der Membranparameter aus dem stabilen Neuron ein spontanaktives Neuron zu machen. Da aber ca. 20% der Neurone bei oben beschriebener Randomisierung spontan aktiv sind mussten Restriktionen eingeführt werden, um dies zu verhindern. Dabei konnte man sich an den in dieser Arbeit untersuchten Auswirkungen der Parameterrandomisierung orientieren.

4.1.1 Maximalwerte der Leitfähigkeiten im Verhältnis zur Membranfläche/-kapazität

Bei der hier vorgenommenen Randomisierung haben gut 90% der spontanaktiven Neurone eine Membrankapazität unter 0.1nF , was der Kapazität des Standardneurons entspricht. Demgegenüber ist unter den größeren Neuronen kaum mal eines mit Spontanaktivität zu finden (s. Abb. 3.5.3.1), was sich auch gut mit experimentellen Beobachtungen zu decken scheint.

Natürlich braucht man zur Depolarisation größerer Membranflächen wegen deren größeren Kapazität entsprechend mehr Strom ($dV/dt = I/C$). Allerdings scheint die Stromstärke nicht unbedingt im gleichen Umfang wie die Membranfläche zuzunehmen. Dies mag bei obiger Randomisierung daran liegen, dass der Membranfläche eine Lognormal-Verteilung zugrunde gelegt wurde, also mit weiter Spannweite zu größeren Werten, während die Verteilungen der spannungsabhängigen Ströme in komplexer Art von verschiedenen Unterverteilungen bestimmt sind, und sehr unterschiedliche Formen annehmen können. Gerade im Schwellenbereich hat die Verteilung der Na^+ -Ströme eine gegenüber der Neuronengröße eher gespiegelte Form (s. Abb. 3.4.3.5 mittlere Reihe).

Um für SimNeuron die Wahrscheinlichkeit spontanaktiver Neurone weiter zu minimieren, sollte man darauf achten, insbesondere bei kleinen Neuronengrößen, dass mit kleiner werdenden Membrankapazität auch der Strom abnimmt, oder zumindest nicht zu stark ansteigt. Dies geschieht am einfachsten durch Einführung eines Proportionalitätsfaktors ΔC der sich aus dem aktuellen Zufallswert der Membrankapazität C geteilt durch den Standard-Mittelwert C_0 berechnet:

$$\Delta C = \frac{C}{C_0}$$

Wenn man diesen Faktor ΔC dann auch auf die Zufallswerte der Maximalleitfähigkeiten g_{xr} anwendet, so werden diese an die jeweilige Neuronengröße angepasst:

$$g_x = \Delta C \cdot g_{xr}$$

Damit werden sich beispielsweise bei einer zufällig halbierten Neuronengröße auch die jeweiligen Zufallswerte der Leitfähigkeiten halbieren. Dies ist auch physiologisch sinnvoll, da damit gewährleistet ist, dass die Dichte der Ionenkanäle, als eine vergleichsweise konstante Größe, keine unrealistischen Werte annimmt.

Vor allem wird sich damit dann auch die zufallsbedingte Streuung der Ionenströme in Grenzen halten. Allerdings ist diese noch von anderen Membranparametern bestimmt, was insbesondere für die spannungsabhängigen Ströme gilt. Die wesentlichen Faktoren zur Auslösung von Spontanaktivität liegen, wie oben angemerkt, letztlich im Verhältnis der spannungsabhängigen Ströme untereinander und in deren Verhältnis zu den Leckströmen.

4.1.2 Halb- (In-)Aktivierungspotentiale spannungsabhängiger Ströme

Wie in Abschn. 3.5.2 gezeigt, lässt sich durch leichte hyperpolarisierende Verschiebung des Na^+ -Halbaktivierungspotentials Spontanaktivität auslösen, was gegebenenfalls auch durch Verschiebung der K^+ -Halbaktivierungspotential in depolarisierender Richtung möglich ist (Abb. 3.5.2.1). Entscheidend ist aber letztlich der Abstand zwischen den Aktivierungskurven (Abb. 3.5.2.3) und deren Lage in Bezug zum Leckpotential. Eine durch hyperpolarisierende Verschiebung der Na^+ -Halbaktivierung ausgelöste Spontanaktivität lässt sich durch gleichsinnige Verschiebung der K^+ -Halbaktivierung wieder aufheben, genauso wie durch ein stärker hyperpolarisiertes Leckpotential.

An diesem Punkt setzen die für SimNeuron entscheidenden Restriktionen der Randomisierung. Durch Vermeidung zu starker Abweichungen der Na^+ -Aktivierung von der K^+ -Aktivierung in hyperpolarisierender Richtung soll Spontanaktivität verhindert werden.

Dazu berechnen wir den Abstand der Halbaktivierungskurven der randomisierten Werte

$$\Delta V_h = V_{hKr} - V_{hNar}$$

und vergleichen diese mit der bekannten im Standardneuron vorgegebenen Differenz

$$\Delta V_{h0} = V_{hK0} - V_{hNa0}$$

Ein Drittel der Differenz ist unser Kompensationswert, um zu starken Verschiebungen etwas auszugleichen:

$$V_{hshift} = (\Delta V_h - \Delta V_{h0})/3$$

Dieser Wert wird der Na^+ -Halbaktivierung aufaddiert und von der K^+ -Halbaktivierung abgezogen.

$$V_{hNa_{shift}} = V_{hNar} + V_{hshift}$$

$$V_{hK_{shift}} = V_{hKr} - V_{hshift}$$

Falls also der Abstand zwischen V_{hNar} und V_{hKr} größer wird, wird V_{hNar} um V_{hshift} zu negativeren Potentialen verschoben und V_{hKr} um denselben Wert zu positiveren Potentialen, womit sich der

Abstand wieder etwas verringert, um damit auch die Tendenz zu Spontanaktivität. Desgleichen wird im umgekehrten Fall verhindert, dass das Neuron unerregbar wird.

Dann muss auch noch der Abstand der Aktivierungskurven vom Leckpotential berücksichtigt werden, was vor allem für die Na^+ -Ströme wichtig ist. Wenn die Na^+ -Ströme am Leckpotential schon zu groß sind, setzt ein depolarisierender Strom ein, der leicht zu Spontanaktivität führen kann. Um das zu verhindern, werden einfach alle Halbaktivierungspotentiale und auch das für die Inaktivierung noch einmal verschoben, und zwar um denselben Werte, um den das zufällig gezogene Leckpotential von jenem des Standardneurons abweicht. Mit

$$\Delta V_L = V_L - V_{L0}$$

ergibt dies die schließlich gültigen Werte für die Halbaktivierungspotentiale

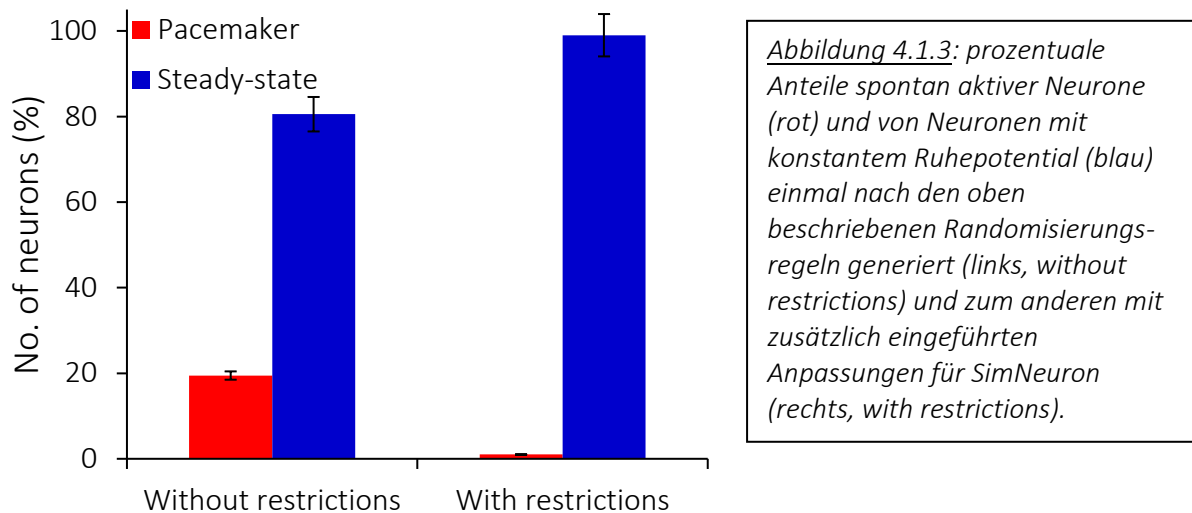
$$V_{hNa} = V_{hNa_{shift}} + \Delta V_L$$

$$V_{hK} = V_{hK_{shift}} + \Delta V_L$$

$$V_{hiNa} = V_{hiNa_{ar}} + \Delta V_L$$

4.1.3 Auswirkungen der Parameteranpassungen für das Lernprogramm SimNeuron

Obwohl eine Vielzahl weiterer Parameter die Erregbarkeit der Neurone erheblich beeinflussen können (s. Abschn. 3.5), wie etwa die Differenz zwischen den Maximalleitfähigkeiten der spannungsabhängigen Ströme (Abb. 3.5.2.4) oder die Steilheit deren Aktivierungskurven (Abb. 3.5.2.2), sind die oben angewandten Restriktionen hinsichtlich der Randomisierung völlig ausreichend um Spontanaktivität zu verhindern. Während unter den ursprünglichen Randomisierungsbedingungen ca. 20% der Neurone spontan-aktiv sind, was sehr gut, soweit abschätzbar, zu experimentellen Befunden passt, ist mit den für SimNeuron eingeführten Anpassungen kaum mehr ein spontan aktives Neuron zu finden. Abb. 4.1.3 verdeutlicht dies im Vergleich der Verteilungen von jeweils 1000 Neuronen wie sie einmal nach der oben beschriebenen Randomisierungsregeln und zum anderen unter den für SimNeuron zusätzlich eingeführten Restriktionen generiert wurden. Entscheidend hierfür sind sicherlich die Anpassungen der Halbaktivierungswerte spannungsabhängiger Ströme.



Für das Lernprogramm SimNeuron war es wichtig, dass die Neurone nicht schon von sich aus Aktionspotentiale generieren, damit die Studierenden grundlegende Messungen zur neuronalen Erregbarkeit durchführen können. SimNeuron, als einziges Programm der Virtual-Physiology Serie, bietet aber den Nutzern auch die Möglichkeit selbst die Parameterwerte der Präparate zu ändern und zu versuchen durch entsprechende Manipulationen aus dem stabilen Neuron ein Schrittmachenneuron zu machen was besonders interessierten und fortgeschrittenen Studierenden ein tieferes Verständnis neuronaler Erregbarkeit vermitteln kann. Das heißt, dass die Neurone zwar ein stabiles Membranpotential haben sollten aber auch erregbar sein müssen. Auch diese Bedingungen sind mit der hier eingeführten Randomisierung und ihrer Begrenzung erfüllt.

In SimNeuron wie in allen anderen Laboren der Virtual Physiology Serie, werden virtuelle Präparate mit zufällig generierten Parametern angeboten, deren Parameterwerte sich aber immer im physiologisch sinnvollen Bereich bewegen. Mit der Einführung einer solchen Diversität sollte zum einen der physiologischen Realität Rechnung getragen werden, womit die Lernprogramme auch nicht zu langweilig werden sollten. Schließlich sollten die unterschiedlichen, zufallsgenerierten Präparate auch verhindern, dass die Studierenden die Ergebnisse von ihren Kommilitonen abschreiben.

Es kann sich jeder und jede selbst ein Bild von diesen Lernprogrammen machen. Es können voll funktionsfähige Labore, auch von SimNeuron, mit nur wenigen Einschränkungen, für 2 Monate lizenziert, über die Virtual-Physiology Webseite kostenlos heruntergeladen werden. Die darin enthaltenen Tutorials und Protokollvordrucke mit Hinweisen zum Experimentieren sind auch separat abrufbar. Es sind, Stand August 2018, schon an die 10 000 Programme heruntergeladen worden und schon mehr als 100 Universitäten weltweit haben die Programme für den regulären Einsatz in der Lehre erworben.

4.2 Synchronisation neuronaler Netze

Besonders interessant, vor allem auch in wissenschaftlicher Hinsicht, wird die Randomisierung der Neuronenparameter bei der Untersuchung der Synchronisation neuronaler Netze. Es wurde oben dargelegt (Abschn. 3.1), wie das ursprüngliche HH-Neuron durch gezielte Vereinfachungen an die Realität derzeitiger Patch-Clamp Messungen angepasst werden kann, um den Experimentatoren die direkte Übernahme ihrer Messwerte in ein mathematisches Modell zu ermöglichen. Nun geht es darum, und das war eine der Hauptziele dieser Arbeit, die Grundlagen auch für eine physiologisch adäquate Simulation von Neuronen in neuronalen Netzwerken zu schaffen.

Es gibt eine kaum mehr überschaubare Zahl von Publikationen zur Synchronisation neuronale Netze, vor allem aus dem biophysikalischen Bereich, die aber meist von der physiologischen Realität weit entfernt sind. Abgesehen davon, dass wegen der aufwändigen Rechenzeit anstelle der leitfähigkeitsbasierten Modelle entsprechend dem HH-Ansatz häufig deutlich vereinfachte Modelle verwendet werden, die keinen direkten Bezug mehr zu den physiologischen Mechanismen haben (s. Einleitung), meist mit homogenen Netzwerken gearbeitet wird. Das heißt, dass alle Knotenpunkte der Netzwerke, also die neuronalen Elemente, völlig identisch sind und sich nur durch randomisierte Anfangsbedingungen unterscheiden. Die folgenden Beispiele sollen zeigen, dass die Berücksichtigung der physiologischen Diversität der Neurone bislang unbekannte und funktionell wichtige neue Einblicke in die Dynamik und das Synchronisationsverhalten neuronaler Netze vermitteln kann. Das gilt auch dann, wenn die Netzwerke in vieler anderen Hinsicht zugegebenermaßen immer noch weit von der physiologischen Realität entfernt sind. So werden im Folgenden, entsprechend einer häufig genutzten Netzwerkstruktur, erst mal nur Netzwerke aus sog. Gap-Junction gekoppelten Neuronen, also ohne chemische Synapsen, berücksichtigt. Außerdem ist, ebenfalls im Sinne der Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen, die Kopplungsstärke zwischen den Neuronen einheitlich. Nur die Neurone sind randomisiert. Die Kopplungsstärke ist der Kontrollparameter.

Die Kopplungsstärke der Gap-Junction Verbindungen ist in derartigen Netzwerken durch die Leitfähigkeiten g_{gap} vorgegeben und die dadurch fließenden Ströme I_{gap} . Für zwei derart gekoppelte Neurone i und j gilt:

$$I_{gap,i} = g_{gap} \cdot (V_i - V_j) \text{ und } I_{gap,j} = g_{gap} \cdot (V_j - V_i)$$

Das heißt, dass zwischen dem Neuron i und dem Neuron j ein Strom $I_{gap,i}$ und in umgekehrter Richtung $I_{gap,j}$ fließt der, abgesehen von der Gap-Junction Leitfähigkeit g_{gap} , von der Potentialdifferenz

zwischen den Neuronen bestimmt ist. Jedes Neuron versucht sozusagen sein benachbartes Neuron auf sein eigenes Potential zu ziehen.

Die hier untersuchten Netzwerke bilden eine Matrix aus 10x10 Neuronen, die waagrecht (i) und senkrecht (j) durchnummeriert ist. Jedes Neuron i, j ist jeweils mit seinen acht direkten Nachbarn elektrisch, also über Gap-Junction, verbunden. Die Neurone am Rande der Matrix sind auch mit den Neuronen der gegenüberliegenden Seite gekoppelt, so dass ein Torus-förmiges Netzwerk entsteht. Die Gap-Junction Ströme für jedes einzelne Neuron i, j berechnen sich nach den folgenden Regeln:

$$I_{gap,i,j} = \sum g_{gap} \cdot (V_i - V_{i+n,j+m})$$

Wobei $V_{i+n,j+m}$ das Membranpotential des direkten Nachbarn mit $i, j \in \{0, \dots, 9\}$ und $n, m \in \{-1, 0, 1\}$ entspricht.

Für die Neurone am Rande der Matrix gilt:

$$i + n = 10 \rightarrow i + n = 0; \quad i + n = -1 \rightarrow i + n = 9$$

$$j + m = 10 \rightarrow j + m = 0; \quad j + m = -1 \rightarrow j + m = 9$$

Das Besondere des hier untersuchten Netzwerks liegt nicht in seinem Aufbau, der häufig verwendet wird, sondern in der Randomisierung der Neurone. Für jedes einzelne Neuron i, j wird jeder einzelne Parameter entsprechend der oben beschriebenen Regeln randomisiert. Dies führt folgerichtig zu einem Netzwerk in dem etwa 80% der Neuronen ein konstantes Ruhepotential haben während die restlichen ca. 20% Schrittmachneurone sind, die in regelmäßigen, aber von Neuron zu Neuron, unterschiedlichen Intervallen Aktionspotentiale generieren.

Das ist der Zustand in einem ungekoppelten Netzwerk von dem üblicherweise erst einmal ausgegangen wird – nach einer gewissen Vorlaufzeit, in der jedes Neuron sich auf sein Ruhepotential bzw. seine stationäre, sog. Steady-State, Aktivität eingestellt hat. Man startet hier also nicht mit Neuronen bei unterschiedlichen Anfangsbedingungen, wie bei der Untersuchung eines homogenen Netzwerks, sondern mit Neuronen unterschiedlicher Steady-State Dynamik.

Wenn man dann die Kopplungsstärke kontinuierlich erhöht, würde sich bei einem homogenen Netzwerk aus solchen einfachen, auch spontan-aktiven Neuronen mit zunächst unterschiedlichen Zeiten der Impulsgenerierung schon bei kleinster Kopplung nach kurzer Zeit eine vollständig synchronisierte

Aktivität einstellen - so wie es ganz allgemein bei Kopplung periodischen Systemen derselben Art zu erwarten ist.

Nun hat man es hier aber mit einem Netzwerk zu tun, das aus unterschiedlichen Neuronen mit unterschiedlichem Ruhepotential bzw. unterschiedlicher Impulsfrequenz zusammengesetzt ist. Auch ein solches Netzwerk kann mit zunehmender Kopplungsstärke synchronisiert werden. Es wird allerdings nicht vollständig synchronisiert sein.

Abb. 4.2.1.1-A zeigt Beispielregistrierungen eines Netzwerks bei unterschiedlichen Kopplungsleitfähigkeiten g_{gap} . Dabei ist in den oberen Diagrammen jeweils das Feldpotential aufgetragen, das sich aus dem Mittelwert der aktuellen Membranpotentiale aller Neurone berechnet. Darunter kommt ein sog. Rasterplot, in dem die Aktionspotentiale der einzelnen Neurone als Punkte zum Zeitpunkt ihres Auftretens eingezeichnet sind, mit Neuron 00 am unteren Rand und Neuron 99 am oberen Rand. Schließlich wird auch noch eine Momentaufnahme der neuronalen Matrix gezeigt, in dem die bei der jeweiligen Kopplungsstärke aktiven Neurone grau markiert sind.

Man sieht, dass in diesem Netzwerk die Anzahl aktiver, also impulsauslösender Neurone tatsächlich zunimmt. Das heißt, es werden auch in Neuronen mit vorher stabilem Membranpotential Aktionspotentiale ausgelöst. Die aktiven Neurone brauchen keineswegs immer die gleichen zu sein. Es kommen impulsauslösende Neurone hinzu während andere auch wieder aufhören können Impulse auszulösen. So sind in nicht gekoppeltem Zustand 20 Neurone spontan aktiv, was sehr gut mit der oben beschriebenen Wahrscheinlichkeit übereinstimmt. Bei kleiner Kopplungsstärke ($g_{gap} = 0,5\mu S$) sind es vorübergehend sogar nur 13 Neurone bevor dann aber immer mehr Neurone aktiv werden. Es sind aber auch bei der größten Kopplungsstärke nicht alle Neurone aktiv.

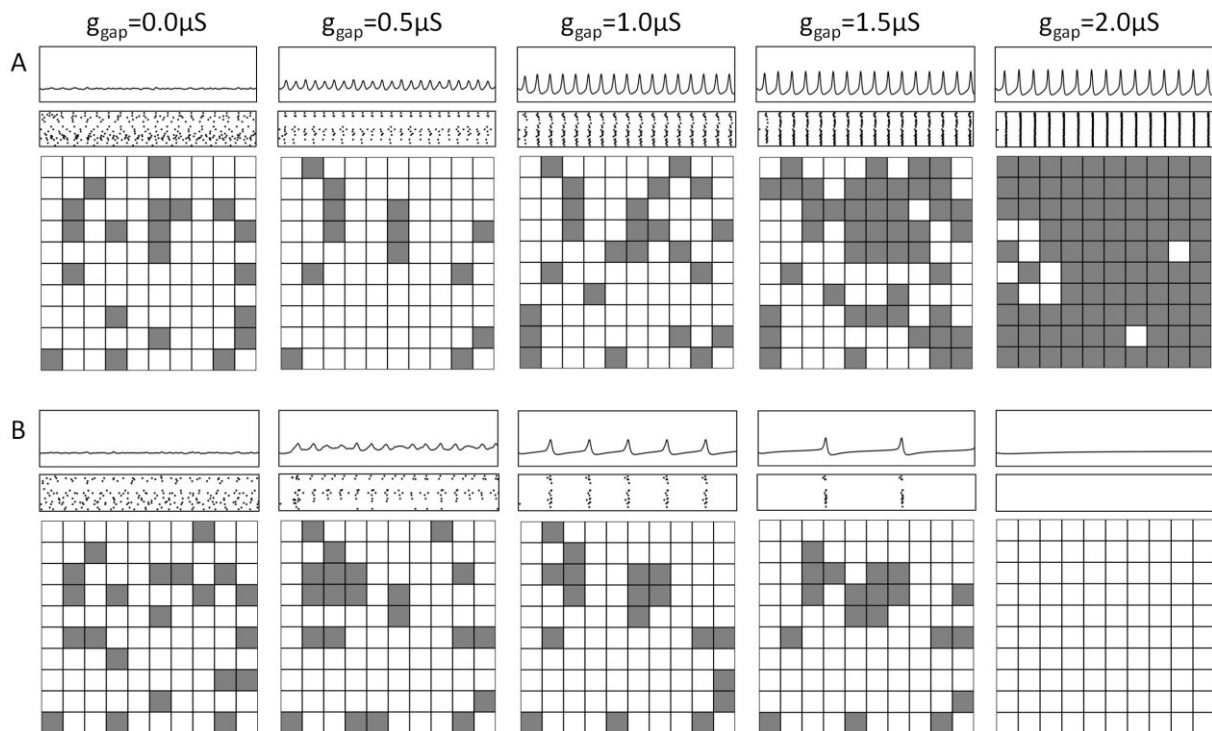


Abbildung 4.2.1: Synchronisation zweier verschiedener Netzwerke (A, B) die sich aus Neuronen mit randomisierten Parametern zusammensetzen, aufgezeichnet bei unterschiedlichen Kopplungs-Leitfähigkeiten $g_{gap}[\mu S]$. Die Diagramme zeigen, von oben nach unten: das Feldpotential berechnet aus dem Mittelwert der Membranpotentiale aller Neurone, und das Rasterplot mit den durch Punkte markierten Zeitpunkten des Auftretens von Aktionspotentialen aller Neurone (Nr. 00 unterer Rand, Nr. 99 oberer Rand), und die 10x10-Matrix des Netzwerks in der die jeweils aktiven Neurone grau hinterlegt sind, wobei das Neuron Nr. 00 in der oberen linken Ecke und Nr. 99 in der unteren rechten Ecke aufgetragen sind. Die Simulationsdauer beträgt 200ms.

Im Rasterplot ist zu erkennen, dass das Auftreten der Aktionspotentiale mit zunehmender Kopplung immer stärker synchronisiert aber die Synchronisation auch bei der größten Kopplungsstärke nicht ganz vollständig ist. Auch das Feldpotential hat keineswegs die Form wie sie bei exakt gleichzeitig generierten Aktionspotentialen zu erwarten wäre. Dies hängt allerdings auch damit zusammen, dass die Form der Aktionspotentiale der einzelnen Neurone unter diesen randomisierten Bedingungen sehr unterschiedlich sein kann. Abb. 4.2.2 zeigt das Beispiel zweier gleichzeitig registrierten Neurone aus einem noch wenig synchronisierten Netz bei $g_{gap} = 0,5\mu S$, wobei allerdings in dem unregelmäßig feuernenden Neuron mit den großen Aktionspotentialen (blaue Kurve) schon deutlich die durch die Nachbarneurone verursachten Ausschläge im Potentialverlauf zu erkennen sind.

In Abb. 4.2.2 sind zwei Neurone aus einem unseren 10x10-Matrizen aufgetragen. Das Neuron Nr. 46, das ohne Kopplung stabil ist, wird durch die Einführung der Kopplungsströme aus 8 benachbarten Zellen zu einem spontanaktiven Neuron mit unregelmäßigen auslösenden Aktionspotentialen. Eins von den

etwa 20 spontanaktiven Neuronen im Netz ist hier im Rot aufgetragen das Neuron Nr. 39, das periodische Sequenzen von etwa 210Hz aufweist.

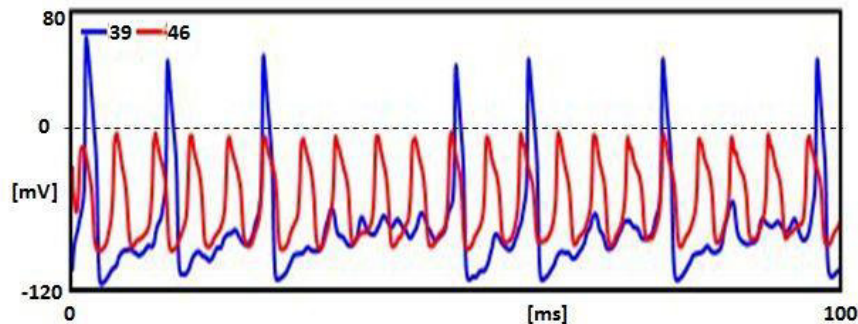


Abbildung 4.2.2: Membranpotentiale zweier Neurone mit randomisierten Parametern an unterschiedlichen Positionen (39 und 46) in einem „nearest-neighbor“ gap-junction gekoppelten 10x10 Netzwerk mit Kopplungsfaktor $g_{gap}=0,5\mu S$. Die Neurone haben eine sehr unterschiedlichere Frequenz und Form der Aktionspotentiale. Bei dem blau eingezeichneten Neuron sind zwischen den Aktionspotentialen deutlich die durch Nachbarneurone hervorgerufenen Potentialschwankungen zu erkennen.

Die Kopplung der Neurone kann sich in anderen Netzwerken mit zufallsgenerierten Neuronen aber auch ganz anders auswirken als in Abb. 4.2.1-A gezeigt. Ein Gegenbeispiel zeigt Abb. 4.1.2-B. Auch hier sind im ungekoppelten Zustand etwa 20 % der Neurone spontan aktiv, mit 21 Neuronen ist es sogar eines mehr als in A. Bei einer Kopplungsstärke von $2\mu S$ ist aber überhaupt keines mehr aktiv. In diesem Fall sind es offensichtlich die Neurone mit stabilem Ruhepotential welche die vorher aktiven Neurone mit in den unter-schwellig Bereich herunterziehen. Im Zwischenbereich bei $g_{gap}=1,0$ und $1,5\mu S$ sind die noch feuernden Neurone zwar schon relativ gut synchronisiert aber die Intervalle zwischen den Aktionspotentialen werden mit zunehmender Kopplung immer länger, was zeigt, dass es auch diesen Neuronen immer schwerer fällt, unter dem Einfluss der Gap-Junction Ströme noch die Trigger-Schwelle zu erreichen.

Nimmt man nun ein solches durch Kopplung völlig stillgelegtes Netz und appliziert einen externen depolarisierenden Strom auf eines dieser Neurone, so kann es sein, dass über die in diesem Neuron ausgelösten Aktionspotentiale auch benachbarte Neurone wieder zur Impulsgenerierung angeregt werden, wie in Abb. 4.2.3. gezeigt. Der Rasterplot macht deutlich, dass die Impulsauslösung mit Phasenverschiebung erfolgt, was auch an dem Zeitversatz der Aktionspotentiale der beiden zusätzlich gezeigten Neurone zu erkennen ist. Offensichtlich läuft die Erregung hier in Form einer Welle über einen Teil der Neurone während die anderen still bleiben.

Besonders bemerkenswert ist, dass sich diese Erregungswelle auch fortsetzt, wenn der externe Strom wieder abgeschaltet wird, wobei sogar eine kontinuierliche Welle ohne Unterbrechung entsteht. Die einmalige Strominjektion hat offensichtlich in dem Netzwerk eine bleibende Spur hinterlassen, was als Gedächtnisspur bezeichnet werden könnte (Axmacher et al., 2006).

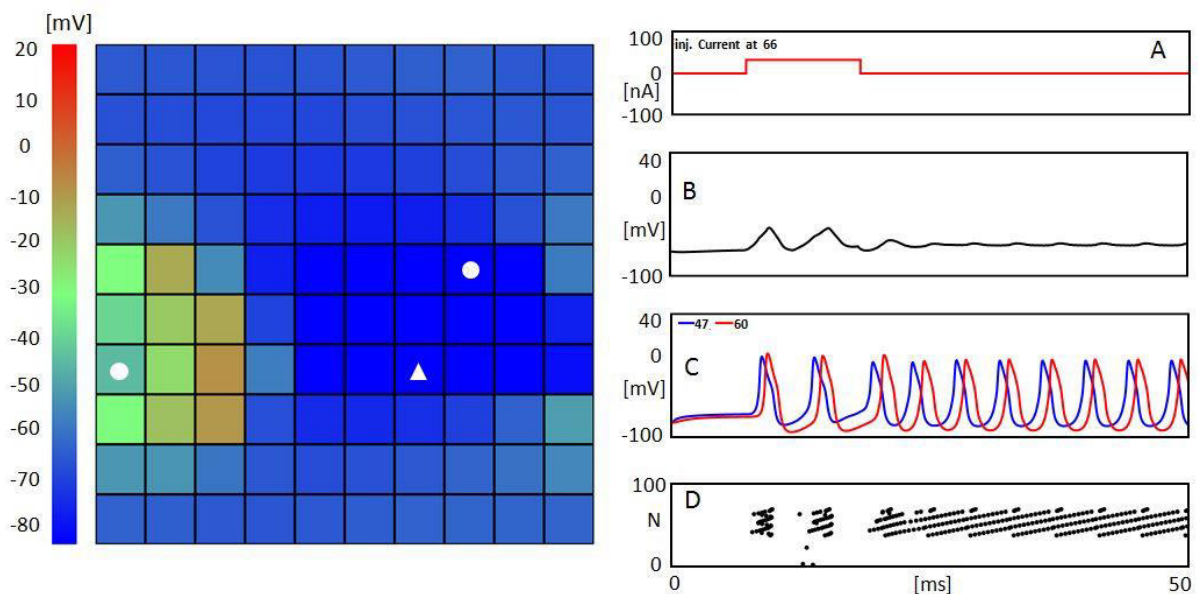


Abbildung 4.2.3: 10x10 Matrix (links) eines Netzwerks randomisierter Neurone der Nummern 0 bis 99, beginnend links oben, mit Farbkodierung der Membranspannungen zu einem Zeitpunkt, an dem einen Teil der Neurone in dem vorher stillen Netzwerk bei Gap-Junction der Stärke $g_{gap}=0,1\mu S$ durch einen externen Strom von 40nA auf Neuron Nr. 66 (Dreieck) wieder aktiviert wurde. Die Diagramme rechts zeigen, von oben nach unten, den Strompuls (auf Neuron Nr. 66, Dreieck), das Feldpotential, die Potentiale der beiden durch Kreise markierten Einzelneurone (Nr. 47 in Blau und Nr. 60 in Rot) und schließlich den Raster Plot mit den Zeitpunkten der Aktionspotentiale in den 100 Neuronen.

Selbstverständlich sind dies bislang nur vorläufige allerdings sehr vielversprechende Ergebnisse was die Berücksichtigung neuronaler Diversität auch in neuronalen Netzwerken betrifft. Auf jeden Fall scheint es gerade auch bei der Untersuchung neuronaler Netze wichtig zu sein, die Diversität der Neurone, entsprechend der physiologischen Realität, nicht außer Acht zu lassen. Die Ergebnisse der hier gezeigten Simulationen mit randomisierten Neuronen unterscheiden sich erheblich von denen mit homogenen Netzwerken.

4.3 Ausblick

Das hier entwickelte Konzept eines Neuronen-Modells zur Berücksichtigung neuronaler Diversität eröffnet eine ganze Reihe neuer Ansatzpunkte zur Untersuchung neuronaler Erregbarkeit nicht nur an Einzelneuronen, sondern auch in physiologisch basierten neuronalen Netzwerken. Schon die Vereinfachung des Modells mit Anpassung der Modellparameter an die experimentell messbaren Größen eröffnet neue Möglichkeiten das Modell auf einfache Art durch Einführung zusätzlicher Ionenkanäle zu erweitern. Man kann die gleichen Modellstrukturen, die sich z.B. bei neuen experimentellen Befunden sehr einfach anpassen lassen, wie sie hier beschrieben wurden, auch benutzen.

Ein Beispiel eines solchen Modells ist das viel benutzte Huber-Braun Modell, das durch die Einführung zusätzlicher, unterschwelliger Ströme eine ausgesprochen komplexe Dynamik aufweist die, trotz vieler Analysen, auch von ausgewiesenen Experten der Systemtheorie (Braun et al., 2000; Feudel et al., 2000; Finke et al., 2008; Finke et al., 2010a; Finke et al., 2010b; Finke et al., 2011), noch immer nicht vollständig verstanden ist. Auch dieses Modell hat bezüglich der Untersuchung von Neuronen mit unterschwelligen Strömen noch einen eher minimalen Besatz von Ionenströmen, der sich leicht erweitern ließe. So sind in einem Vorgängermodell die Ströme noch über zwei elektrotonisch gekoppelte Kompartimente verteilt: eine impulsgenerierende Region und eine Rezeptorregion, wobei letztere noch explizite Ca^{++} - und Ca^+ -abhängige K^+ -Ströme enthält (Huber et al., 2000). Ein kürzlich erweitertes Modell hat zudem einen durch Hyperpolarisation aktivierten Strom ($I_{ch,HN}$) mit einbezogen (Orio et al., 2009; Orio et al., 2012).

Derartige Erweiterungen könnten natürlich auch für die im Lernprogramm SimNeuron angebotenen Neurone in Betracht gezogen werden, wobei man es sogar dem Nutzer überlassen könnte, selbst die Parameterwerte festzulegen. Ein besonderer Vorteil der hier genutzten Programmstruktur liegt ja gerade darin, dass vor allem die Übergangparameter der spannungsabhängigen Ströme des ursprünglichen HH-Modells mit der Folge kaum überschaubarer, komplizierter Berechnungen der Aktivierungswerte durch nur zwei, direkt fassbare Parameter sigmoidaler Aktivierungskurven ersetzt wurden. Es werden z.Z. tatsächlich Überlegungen angestellt, in welcher didaktisch sinnvollen Form eine solche Möglichkeit angeboten werden soll. Ebenso könnten auch aus dem Labor heraus Neurone angeboten werden, die nicht nur die beiden für das Aktionspotential zuständigen Na^+ - und K^+ -Ströme enthalten, sondern noch weitere Stromkomponenten, die von den Studenten zu bestimmen wären – wie schon in dem Vorgängerlabor SimPatch angeboten. Dort ging es allerdings nur um Voltage-/Patch-Clamp Experimente ohne die Möglichkeit im Current-Clamp auch die entsprechenden Membranpotentiale zu messen. Die Möglichkeit, die Ergebnisse der Voltage-Clamp Messungen direkt

mit den Registrierungen von Membran- und Aktionspotentialen in Zusammenhang zu bringen und auch deren Bezug zu bestimmten Membranparametern zu erkennen, ist das unter didaktischen Gesichtspunkten zuvorderst verfolgte Ziel der in SimNeuron gemeinsam angebotenen Voltage- und Current-Clamp Labore, einschließlich eines Neuron-Editors (Tchaptchet et al., 2013), s.a. www.virtual-physiology.com).

Zu den wichtigsten Punkten dieser Arbeit gehörte die Einführung neuronaler Diversität durch die Randomisierung der Neuronenparameter und die Untersuchung deren Auswirkungen auf die neuronale Erregbarkeit. Wenn nun durch Modellerweiterungen immer mehr Parameter mit ins Spiel kommen wird der Effekt eines einzelnen Parameters immer weniger erkennbar sein. Auch bei den hier durchgeführten Untersuchungen konnten die Randomisierungseffekte bestimmter Parameter meist gerade noch im statistischen Mittel sichtbar gemacht werden. In dieser Hinsicht wird man, je nach Fragestellung, eher auf ausgesuchte Parameter fokussieren. Deren Auswirkungen sind ohnehin am einfachsten bei gezielter Änderung des spezifischen Parameters zu erkennen, so wie es teilweise auch in dieser Arbeit, häufig anhand des virtuellen SimNeuron Labors, demonstriert wurde (z.B. Tab. 3.5.3.1).

In dieser Arbeit wurde die Randomisierung meist mit gleichverteilten Zufallszahlen durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass dies die physiologische Realität, soweit überhaupt bekannt, recht gut wiedergibt. Aber es ließe sich natürlich ebenfalls untersuchen, ob und wie sich die Ergebnisse im Vergleich mit anderen Verteilungsformen verhalten, z.B. im Vergleich mit normalverteilten Werten. Dabei müsste man in einzelnen Fällen aber auf „diskrete“ Normalverteilungen zurückgreifen, die bestimmten Einschränkungen unterliegen, z.B. keine negativen Konzentrationen zulassen dürfen.

Im Hinblick auf neuronale Diversität braucht es außerdem nicht unbedingt die Randomisierung der gesamten Parameterliste. Je nach Fragestellung wäre es möglicherweise sogar sinnvoll ganz gezielt nur einzelne oder eine bestimmte Gruppe von Parametern zu randomisieren. Um eine gewünschte Diversität zu erreichen können auch die Randomisierungsbereiche angepasst werden. So kann man z.B. durch einen Bereich erhöhter Membrankapazität eine Gruppe größerer, sog. magno-zellulärer Neurone generieren. Sollten sich diese zudem durch spezielle Aktivitätsmuster auszeichnen, beispielsweise durch vermehrte Spontanaktivität, so ließe sich dies durch Einführung entsprechender Abhängigkeiten zwischen den Randomisierungswerten verschiedener Parameter erreichen. Ein ähnlich gelagerter Fall, allerdings mit umgekehrter Zielrichtung, wurde oben schon durchexerziert, wo es um die Eliminierung von Spontanaktivität für das SimNeuron Lernprogramm ging (4.1). Sollten die magno-zellulären Neurone nicht nur Spontanaktivität mit Einzelspikes, sondern auch Impulsgruppen-Entladungen aufweisen, entsprechend der typischen Entladungsformen neurosekretorischen Neurone des

Hypothalamus (Braun et al., 2011; Dewald et al., 2002), so müssten zusätzliche, unter-schwellige Ströme mit entsprechend angepasster Randomisierung eingeführt werden. Auch das würde, wie oben angemerkt, bei dieser Modellstruktur überhaupt kein Problem darstellen.

Das wohl breiteste Anwendungsgebiet neuronaler Diversität ergibt sich voraussichtlich im Zusammenhang mit den Untersuchungen neuronaler Netzwerke, insbesondere hinsichtlich derer Synchronisation. In Abschn. 4.2 wurden erste, teilweise recht überraschende Untersuchungsergebnisse vorgestellt, die sich homogenen Netzwerken identischer Neurone nicht zeigen würden. Es kann sich zwar auch ein Netz mit randomisierten Neuronenparametern einigermaßen synchronisieren aber es war völlig unerwartet, dass ein anderes, unter gleichen Bedingungen randomisiertes Netz, die Impulsaktivität völlig einstellt.

Natürlich kann man auch bei der Untersuchung von Netzwerkaktivitäten komplexere Neuronen einbauen. So wird in unserer AG z.Z. an einer Netzwerksimulation gearbeitet, welche die Synchronisation von Neuronen unterschiedlicher Impulsmuster untersucht. Eine besonders große Bandbreite bietet das oben schon erwähnte Huber-Braun Modell mit unterschiedlichen Bereichen von Einzelspike-Aktivität und dazwischen liegenden Bereichen von Impulsgruppenentladungen einschließlich chaotischer Impulsgenerierung. Diese ganze Palette kann mit Skalierung einzelner Kontrollparameter durchlaufen werden, wie z.B. dem Ca^{++} - K^{+} -Kopplungsparameter oder auch durch externe Strominjektion (Postnova et al., 2007a; Postnova et al., 2007b; Postnova et al., 2010a). Mit der bei uns üblichen Temperaturskalierung werden gleich mehrere Neuronenparameter geändert (Leitfähigkeiten und Zeitkonstanten der Aktivierung) was z.B. nicht nur zur unterschiedlichen Impulsmustern führt, sondern auch zu unterschiedlichen Aktionspotentialamplituden, wodurch wiederum das Impulsmuster entscheidend beeinflusst wird (Braun et al., 2000; Braun et al., 2001; Braun et al., 2003a; Braun et al., 2003b).

Diese Studie wird, wie viele andere, mit einer Matrix von Neuronen durchgeführt (hier 10x10 Neurone) die mit ihren jeweils nächsten Nachbarn elektrotonisch gekoppelt sind, also mit einem sog. „network of nearest neighbor gap-junction coupled neurons“. Dabei sind zwar die Neuronenparameter randomisiert, aber die Leitfähigkeiten zwischen den Neuronen sind überall dieselben, die bei solchen Untersuchungen als Kontrollparameter genommen werden. Natürlich ist auch dies eine Vereinfachung und entspricht noch lange nicht der physiologischen Realität.

Es ist ebenfalls wenig realistisch ausschließlich gap-junction Kopplung anzunehmen. Man sollte in einem nächsten Schritt auch chemische Synapsen einbinden wie sie, dem Neuronenmodell entsprechend, in

einfacher aber physiologisch adäquater Form erstellt wurden, d.h. unter Berücksichtigung aller physiologisch und klinisch wichtiger Angriffspunkte (Postnova et al., 2010b; Postnova et al., 2011a; Postnova et al., 2011b). Dies bietet wiederum eine Vielfalt weiterer, physiologisch gerechtfertigter Randomisierungsmöglichkeiten. Das gilt selbst schon für die Verteilung unterschiedlichen Typen von erregenden und hemmenden Synapsen, wobei auch die Bedeutung eventueller Co-Transmitter nicht außer Acht gelassen werden sollte (Postnova et al., 2009). Vor allem aber könnte man in weiterführenden Studien auch die synaptische Plastizität als Grundlage von Lernen und Gedächtnis berücksichtigen. In diesem Zusammenhang ließe sich dann ebenfalls die Reaktion der Netzwerke bei Strominjektion auf einzelne Neurone untersuchen, entsprechend externer, eventuell gekoppelter Signale. Die Diversität der Neurone könnte möglicherweise für eine sowohl selektive als auch verknüpfende („Binding“) Informationsverarbeitung nicht unwesentlich sein.

Natürlich kann man diese Ansätze auch für die Untersuchung anderer häufig genutzter Netzwerkstrukturen verwenden, wie etwa für die beliebten „Small World“ Netzwerke. Und selbstverständlich lassen sich auch unterschiedliche Netzwerke mit unterschiedlich randomisierten Neuronenpopulationen koppeln um mögliche Wechselwirkungen zwischen unterschiedlichen Hirnarealen zu untersuchen. Der Phantasie sind keine Grenzen gesetzt, wie immer, wenn es um die Untersuchung zentralnervöser Informationsverarbeitung geht. Die Freiheitsgrade gegen ins Unendliche und das Problem solcher Modelluntersuchungen liegt eher in der Frage unter welchen Einschränkungen bzw. Randbedingungen sinnvolle Ergebnisse zu erwarten sind.

Referenzen

- Abbott, L.F., 1999. Lapique's introduction of the integrate-and-fire model neuron (1907). *Brain Res Bull.* 50, 303-4.
- Abbott, L.F., Regehr, W.G., 2004. Synaptic computation. *Nature.* 431, 796-803.
- Aitken, J.T., Bridger, J.E., 1961. Neuron size and neuron population density in the lumbosacral region of the cat's spinal cord. *J Anat.* 95, 38-53.
- Altemus, K.L., Lavenex, P., Ishizuka, N., Amaral, D.G., 2005. Morphological characteristics and electrophysiological properties of CA1 pyramidal neurons in macaque monkeys. *Neuroscience.* 136, 741-56.
- Ashcroft, F.M., 2006. From molecule to malady. *Nature.* 440, 440-7.
- Axmacher, N., Mormann, F., Fernandez, G., Elger, C.E., Fell, J., 2006. Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Res Rev.* 52, 170-82.
- Barber, R.P., Vaughn, J.E., Roberts, E., 1982. The cytoarchitecture of GABAergic neurons in rat spinal cord. *Brain Res.* 238, 305-28.
- Bean, B.P., 2007. The action potential in mammalian central neurons. *Nat Rev Neurosci.* 8, 451-65.
- Benes, F.M., Vincent, S.L., Todtenkopf, M., 2001. The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biol Psychiatry.* 50, 395-406.
- Box, G.E.P., Muller, M.E., 1958. A note on the generation of random normal deviates. *The Annals of Mathematical Statistics.* 29, 610-611.
- Braun, H.A., Huber, M., Dewald, M., Schäfer, K., Voigt, K., 1998. Computer Simulations of neuronal signal transduction: the role of nonlinear dynamics and noise. *Int J Bifurcation & Chaos.* 8, 881 - 889.
- Braun, H.A., Huber, M.T., Anthes, N., Voigt, K., Neiman, A., Pei, X., Moss, F., 2000. Interactions between slow and fast conductances in the Huber/Braun model of cold-receptor discharges. *Neurocomputing.* 32, 51-59.
- Braun, H.A., Huber, M.T., Anthes, N., Voigt, K., Neiman, A., Pei, X., Moss, F., 2001. Noise-induced impulse pattern modifications at different dynamical period-one situations in a computer model of temperature encoding. *Biosystems.* 62, 99-112.
- Braun, H.A., Schaefer, K., Voigt, K., Huber, M.T., 2003a. Temperature encoding in peripheral cold receptors: Oscillations, resonances, chaos and noise. . *Nova Acta Leopoldina, Nonlinear Dynamics and the Spatiotemporal Principles in Biology.* 88, 293-318.
- Braun, H.A., Voigt, K., Huber, M.T., 2003b. Oscillations, resonances and noise: basis of flexible neuronal pattern generation. *Biosystems.* 71, 39-50.
- Braun, H.A., 2005. Computermodelle für effektivere Medikamentenentwicklung. *Deutsche Zeitschrift für Klinische Forschung.* 1/2, 8 - 15.

- Braun, H.A., Postnova, S., Wollweber, B., Schneider, H., Voigt, K., Penzel, T., Huber, M.T., 2005. Computer simulations of drug effects in mental diseases and sleep disorders: from cellular to systemic functions. *Journal of Critical Care*. 20, 384.
- Braun, H.A., Postnova, S., Wollweber, B.T., Schneider, H., Belke, M., Voigt, K., Hemmeter, U., Huber, M.T., 2007. Biological Rhythms in Mental Disorders. In: *Biosimulation in Drug Development*. Vol., M. Bertau, E. Mosekilde, H. Westerhoff, ed.^eds. Wiley –VCH, pp. 197-231.
- Braun, H.A., Moss, F., Postnova, S., Mosekilde, E., 2008. Complexity in neurology and psychiatry. *J Biol Phys*. 34, 249-52.
- Braun, H.A., Schwabedal, J., Dewald, M., Finke, C., Postnova, S., Huber, M.T., Wollweber, B., Schneider, H., Hirsch, M.C., Voigt, K., Feudel, U., Moss, F., 2011. Noise-induced precursors of tonic-to-bursting transitions in hypothalamic neurons and in a conductance-based model. *Chaos*. 21, 047509.
- Brown, T.H., Fricke, R.A., Perkel, D.H., 1981. Passive electrical constants in three classes of hippocampal neurons. *J Neurophysiol*. 46, 812-27.
- Burke, R.E., Strick, P.L., Kanda, K., Kim, C.C., Walmsley, B., 1977. Anatomy of medial gastrocnemius and soleus motor nuclei in cat spinal cord. *J Neurophysiol*. 40, 667-80.
- Burke, R.E., Tsairis, P., 1977. Histochemical and physiological profile of a skeletofusomotor (beta) unit in cat soleus muscle. *Brain Res*. 129, 341-5.
- Caffrey, J.M., Eng, D.L., Black, J.A., Waxman, S.G., Kocsis, J.D., 1992. Three types of sodium channels in adult rat dorsal root ganglion neurons. *Brain Res*. 592, 283-97.
- Cantero, J.L., Atienza, M., 2005. The role of neural synchronization in the emergence of cognition across the wake-sleep cycle. *Rev Neurosci*. 16, 69-83.
- Chitwood, R.A., Hubbard, A., Jaffe, D.B., 1999. Passive electrotonic properties of rat hippocampal CA3 interneurons. *J Physiol*. 515 (Pt 3), 743-56.
- Cole, K.S., 1968. Membrane watching. *J Gen Physiol*. 51, 1-7.
- Costa, M., Gabella, G., 1971. Adrenergic innervation of the alimentary canal. *Z Zellforsch Mikrosk Anat*. 122, 357-77.
- Dewald, M., Braun, H.A., Huber, M.T., Zwingmann, D., Roth, J., Voigt, K., 2002. Interactions of temperature and angiotensin II in paraventricular neurons of rats in vitro. *Pflugers Arch*. 444, 117-25.
- Feudel, U., Neiman, A., Pei, X., Wojtenek, W., Braun, H., Huber, M., Moss, F., 2000. Homoclinic bifurcation in a Hodgkin-Huxley model of thermally sensitive neurons. *Chaos*. 10, 231-239.
- Finke, C., Vollmer, J., Postnova, S., Braun, H.A., 2008. Propagation effects of current and conductance noise in a model neuron with subthreshold oscillations. *Math Biosci*. 214, 109-21.

- Finke, C., Freund, J.A., Rosa, E., Jr., Braun, H.A., Feudel, U., 2010a. On the role of subthreshold currents in the Huber-Braun cold receptor model. *Chaos*. 20.
- Finke, C., Postnova, S., Rosa, E., Jr., Freund, J.A., Huber, M.T., Voigt, K., Moss, F., Braun, H.A., Feudel, U., 2010b. Noisy activation kinetics induces bursting in the Huber-Braun neuron model. *Europ Phys J Special Topics*. 187, 199 - 203.
- Finke, C., Freund, J.A., Rosa, E., Jr., Bryant, P.H., Braun, H.A., Feudel, U., 2011. Temperature-dependent stochastic dynamics of the Huber-Braun neuron model. *Chaos*. 21, 047510.
- Fitzhugh, R., 1961. Impulses and Physiological States in Theoretical Models of Nerve Membrane. *Biophys J*. 1, 445-66.
- FitzHugh, R.A., 1965. A kinetic model of the conductance changes in nerve membrane. *J. Cell. Comp. Physiol*. 66, 111 - 117.
- Fox, R.F., 1986. Functional-calculus approach to stochastic differential equations. *Phys Rev A Gen Phys*. 33, 467-476.
- Fox, R.F., Gatland, I.R., Roy, R., Vemuri, G., 1988. Fast, accurate algorithm for numerical simulation of exponentially correlated colored noise. *Phys Rev A Gen Phys*. 38, 5938-5940.
- Gabella, G., 1984. Size of neurons and glial cells in the intramural ganglia of the hypertrophic intestine of the guinea-pig. *J Neurocytol*. 13, 73-84.
- Gabella, G., Trigg, P., 1984. Size of neurons and glial cells in the enteric ganglia of mice, guinea-pigs, rabbits and sheep. *J Neurocytol*. 13, 49-71.
- Haug, H., 1987. Brain sizes, surfaces, and neuronal sizes of the cortex cerebri: a stereological investigation of man and his variability and a comparison with some mammals (primates, whales, marsupials, insectivores, and one elephant). *Am J Anat*. 180, 126-42.
- Heidel, J., Maloney, J., 1999. When can sigmoidal data be fit to a Hill curve? *J. Austral. Math. Soc. Ser. B* 41, 83-92.
- Hille, B., 1978. Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches. *Biophys J*. 22, 283-94.
- Hodgkin, A.L., Huxley, A.F., 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*. 117, 500-44.
- Huber, M.T., 1995. Computersimulationen neuronaler Oszillationen bei Kälterezeptoren und Elektroezeptoren. In: *Dissertation am Physiologischen Institut*. Vol., ed.^eds. Philipps-Universität, Marburg.
- Huber, M.T., Braun, H.A., Voigt, K., Krieg, J.C., 1998. Computational properties of intrinsic subthreshold oscillations. In: *Computational Neuroscience: Trends in Research*. Vol., J. Bower, ed.^eds. Plenum Press, New York, pp. 197 - 202.

- Huber, M.T., Krieg, J.C., Braun, H.A., 2000. Noise, nonlinear dynamics and the timecourse of affective disorders. *Chaos, Solitons and Fractals*. 11, 1923-1928.
- Huber, M.T., Braun, H.A., Voigt, K., Krieg, J.C., 2001. Some computational aspects of the kindling model for neuropsychiatric disorders. *Neurocomputing*. 38, 1297-1306.
- Huber, M.T., Braun, H.A., Krieg, J.C., 2002. Recurrent affective disorders, nonlinear and stochastic models of disease dynamics. *Int. J. of Bifurcation and Chaos*.
- Huber, M.T., Braun, H.A., Krieg, J.C., 2004. Recurrent affective disorders: Nonlinear and stochastic models of disease dynamics. *International Journal of Bifurcation and Chaos*. 14, 635 - 652.
- Huber, M.T., Braun, H.A., 2006a. Conductance versus current noise in a neuronal model for noisy subthreshold oscillations and spike generation. *Biosystems*. doi:10.1016/j.biosystems.2006.05.009.
- Huber, M.T., Braun, H.A., 2006b. Stimulus - response curves of a neuronal model for noisy subthreshold oscillations and related spike generation. *Physical Reviews E* 73, 041929, 1-10.
- Huch, R., Klaus, D. Jürgens, 2011. *Mensch - Körper - Krankheit*, Vol., Elsevier GmbH Urban & Fischer, München.
- Izhikevich, E.M., 2003. Simple model of spiking neurons. *IEEE Trans Neural Netw*. 14, 1569-72.
- Izhikevich, E.M., Edelman, G.M., 2008. Large-scale model of mammalian thalamocortical systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105, 3593-8.
- Jiruska, P., de Curtis, M., Jefferys, J.G., Schevon, C.A., Schiff, S.J., Schindler, K., 2013. Synchronization and desynchronization in epilepsy: controversies and hypotheses. *J Physiol*. 591, 787-97.
- Kandel, E., Schwartz, J., Jessel, T., 1991. *Principles of Neural Sciences*, Vol., Mac Craw Hill, New York.
- Kepecs, A., Wang, X.J., 2000. Analysis of complex bursting in cortical pyramidal neuron models. *Neurocomputing*. 32-33, 181-187.
- Kepecs, A., Wang, X.J., Lisman, J., 2002. Bursting neurons signal input slope. *J Neurosci*. 22, 9053-62.
- Leitner, M.G., Feuer, A., Ebers, O., Schreiber, D.N., Halaszovich, C.R., Oliver, D., 2012. Restoration of ion channel function in deafness-causing KCNQ4 mutants by synthetic channel openers. *Br J Pharmacol*. 165, 2244-59.
- Lerner, R.G., Trigg, G.L., 1991. *Encyclopedia of Physics*, Vol., VHC Publishers.
- Liberti, E., De Souza, R.R., Perito, M., Alves, N., Chadi, G., 1994. Number, size and distribution of ganglion neurons in urinary bladder of rodents. *Biol Res*. 27, 123-8.
- Magoul, R., Onteniente, B., Geffard, M., Calas, A., 1987. Anatomical distribution and ultrastructural organization of the GABAergic system in the rat spinal cord. An immunocytochemical study using anti-GABA antibodies. *Neuroscience*. 20, 1001-9.
- Major, G., Larkman, A.U., Jonas, P., Sakmann, B., Jack, J.J., 1994. Detailed passive cable models of whole-cell recorded CA3 pyramidal neurons in rat hippocampal slices. *J Neurosci*. 14, 4613-38.

- Milescu, L.S., Yamanishi, T., Ptak, K., Mogri, M.Z., Smith, J.C., 2008. Real-time kinetic modeling of voltage-gated ion channels using dynamic clamp. *Biophys J.* 95, 66-87.
- Morris, C., Lecar, H., 1981. Voltage oscillations in the barnacle giant muscle fiber. *Biophys J.* 35, 193-213.
- Neher, E., Sackmann, B., 1976. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature.* 260, 799 - 802.
- Neher, E., Sakmann, B., 1992. The patch clamp technique. *Sci Am.* 266, 44-51.
- Noble, D., 1962. A modification of the Hodgkin--Huxley equations applicable to Purkinje fibre action and pace-maker potentials. *J Physiol.* 160, 317-52.
- Orio, P., Madrid, R., de la Pena, E., Parra, A., Meseguer, V., Bayliss, D.A., Belmonte, C., Viana, F., 2009. Characteristics and physiological role of hyperpolarization activated currents in mouse cold thermoreceptors. *J Physiol.* 587, 1961-76.
- Orio, P., Parra, A., Madrid, R., Gonzalez, O., Belmonte, C., Viana, F., 2012. Role of Ih in the firing pattern of mammalian cold thermoreceptor endings. *J Neurophysiol.* 108, 3009-23.
- Ott, D., Simm, B., Pollatzek, E., Gerstberger, R., Rummel, C., Roth, J., 2015. Prostaglandin D2 modulates calcium signals induced by prostaglandin E2 in neurons of rat dorsal root ganglia. *Neurosci Lett.* 597, 159-63.
- Pierri, J.N., Volk, C.L., Auh, S., Sampson, A., Lewis, D.A., 2003. Somal size of prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia: differential effects across neuronal subpopulations. *Biol Psychiatry.* 54, 111-20.
- Plant, R.E., 1978. The effects of calcium++ on bursting neurons. A modeling study. *Biophys J.* 21, 217-37.
- Plant, R.E., 1981. Bifurcation and resonance in a model for bursting nerve cells. *J Math Biol.* 11, 15-32.
- Postnova, S., Voigt, K., Braun, H.A., 2007a. Neural Synchronization at Tonic-to-Bursting Transitions. *J Biol Phys.* 33, 129-43.
- Postnova, S., Wollweber, B., Voigt, K., Braun, H., 2007b. Impulse pattern in bi-directionally coupled model neurons of different dynamics. *Biosystems.* 89, 135-42.
- Postnova, S., Voigt, K., Braun, H.A., 2009. A mathematical model of homeostatic regulation of sleep-wake cycles by hypocretin/orexin. *J Biol Rhythms.* 24, 523-35.
- Postnova, S., Finke, C., Jin, W., Schneider, H., Braun, H.A., 2010a. A computational study of the interdependencies between neuronal impulse pattern, noise effects and synchronization. *J Physiol Paris.* 104, 176-89.
- Postnova, S., Rosa, E., Jr., Braun, H.A., 2010b. Neurones and synapses for systemic models of psychiatric disorders. *Pharmacopsychiatry.* 43 Suppl 1, S82-91.

- Postnova, S., Finke, C., Huber, M.T., Voigt, K., Braun, H.A., 2011a. Conductance-Based Models of Neurons and Synapses for the Evaluation of Brain Functions, Disorders and Drug Effects. In: Biosimulation in Biomedical Research, Health Care and Drug Development. Vol., E. Mosekilde, O. Sosnovtseva, A. Rostami-Hodjegan, ed.^eds. Springer, Wien-NewYork, pp. 93 - 126.
- Postnova, S., Voigt, K., Braun, H.A., 2011b. Modelling the Hypothalamic Control of Thalamic Synchronization along the Sleep-Wake Cycles. In: Advances in Cognitive Neurodynamics. Vol. 2, R. Wang, F. Gu, ed.^eds. Springer, Heidelberg, pp. 563 - 570.
- Raz, A., Feingold, A., Zelanskaya, V., Vaadia, E., Bergman, H., 1996. Neuronal synchronization of tonically active neurons in the striatum of normal and parkinsonian primates. *J Neurophysiol.* 76, 2083-8.
- Ribeiro, A.A., Davis, C., Gabella, G., 2004. Estimate of size and total number of neurons in superior cervical ganglion of rat, capybara and horse. *Anat Embryol (Berl).* 208, 367-80.
- Rodieck, R.W., Watanabe, M., 1993. Survey of the morphology of macaque retinal ganglion cells that project to the pretectum, superior colliculus, and parvocellular laminae of the lateral geniculate nucleus. *J Comp Neurol.* 338, 289-303.
- Schnitzler, A., Gross, J., 2005. Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 6, 285-96.
- Scroggs, R.S., Fox, A.P., 1992. Calcium current variation between acutely isolated adult rat dorsal root ganglion neurons of different size. *J Physiol.* 445, 639-58.
- Solsona, C., Innocenti, B., Fernandez, J.M., 1998. Regulation of exocytotic fusion by cell inflation. *Biophys J.* 74, 1061-73.
- Spruston, N., Johnston, D., 1992. Perforated patch-clamp analysis of the passive membrane properties of three classes of hippocampal neurons. *J Neurophysiol.* 67, 508-29.
- Stuhmer, W., Conti, F., Suzuki, H., Wang, X.D., Noda, M., Yahagi, N., Kubo, H., Numa, S., 1989a. Structural parts involved in activation and inactivation of the sodium channel. *Nature.* 339, 597-603.
- Stuhmer, W., Ruppersberg, J.P., Schroter, K.H., Sakmann, B., Stocker, M., Giese, K.P., Perschke, A., Baumann, A., Pongs, O., 1989b. Molecular basis of functional diversity of voltage-gated potassium channels in mammalian brain. *EMBO J.* 8, 3235-44.
- Sukhorukov, V.L., Arnold, W.M., Zimmermann, U., 1993. Hypotonically induced changes in the plasma membrane of cultured mammalian cells. *J Membr Biol.* 132, 27-40.
- Sweet, R.A., Pierri, J.N., Auh, S., Sampson, A.R., Lewis, D.A., 2003. Reduced pyramidal cell somal volume in auditory association cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 28, 599-609.

- Sweet, R.A., Bergen, S.E., Sun, Z., Sampson, A.R., Pierri, J.N., Lewis, D.A., 2004. Pyramidal cell size reduction in schizophrenia: evidence for involvement of auditory feedforward circuits. *Biol Psychiatry*. 55, 1128-37.
- Swett, J.E., Torigoe, Y., Elie, V.R., Bourassa, C.M., Miller, P.G., 1991. Sensory neurons of the rat sciatic nerve. *Exp Neurol*. 114, 82-103.
- Tchaptchet, A., Postnova, S., Finke, C., Schneider, H., Huber, M.T., Braun, H.A., 2013. Modeling neuronal activity in relation to experimental voltage-/patch-clamp recordings. *Brain Res*. 1536, 159-67.
- Tchaptchet, A., Jin, W., Braun, H.A., 2015. Diversity and Noise in Neurodynamics across Different Functional Levels. In: *Advances in Cognitive Neurodynamics*. Vol. 5, R. Wang, X. Pan, ed.^eds. Springer, Singapore, pp. 681-687.
- Timofeev, I., Bazhenov, M., Seigneur, J., Sejnowski, T., 2012. Neuronal Synchronization and Thalamocortical Rhythms in Sleep, Wake and Epilepsy.
- Todd, A.J., McKenzie, J., 1989. GABA-immunoreactive neurons in the dorsal horn of the rat spinal cord. *Neuroscience*. 31, 799-806.
- Traub, R.D., Wong, R.K., 1982. Cellular mechanism of neuronal synchronization in epilepsy. *Science*. 216, 745-7.
- Tsiola, A., Hamzei-Sichani, F., Peterlin, Z., Yuste, R., 2003. Quantitative morphologic classification of layer 5 neurons from mouse primary visual cortex. *J Comp Neurol*. 461, 415-28.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich zuallererst bei meinem Doktorvater, Herrn PD. Dr. Hans Braun, für die Bereitstellung nicht nur von Gerätschaften, sondern auch von finanziellen Mitteln, und für seine Hilfsbereitschaft, seine Einführung in die Welt der Physiologie, ohne die ich als elektrotechnischer Ingenieur verloren wäre, und seine unmessbare Unterstützung nicht nur bei Konzipierung und Durchführung der Arbeit sondern auch für wertvolle Hinweise bei deren Verfassung, einschließlich grammatikalischer Korrekturen. Durch seine Menschlichkeit, Geduld und vor allem Professionalität schaffte Herr PD. Dr. Braun hervorragende, angenehme Arbeitsatmosphäre, was eine langjährige und durchaus enge Zusammenarbeit und Freundschaft ermöglichte, und durch die Herstellung und Bereitstellung der Virtual-Physiology Serie, welche inzwischen aus 5 Programmen (SimHeart, SimVessel, SimMuscle, SimNerv und SimNeuron) besteht, sich kennzeichnet. Natürlich geht auch ein herzlicher Dank an Margit Braun für Ihre Unterstützung und Hilfsbereitschaft, auch in schwierigen Zeiten.

Herzlicher Dank gilt ebenso Herrn Prof. Dr. Oliver und Prof. Dr. Oberwinkler, die außer der Bereitstellung der Räumlichkeiten, stets eine große Hilfe bei kritischen Fragen waren. Auch allen Mitarbeitern, Kollegen und inzwischen Freunden des physiologischen Instituts sein gedankt.

Zuallerletzt danke ich aus tiefstem Herzen meiner lieben Familie, insbesondere meiner Frau Joelle. Ohne ihre ständige Aufmunterung und große Unterstützung wäre das Ende dieser Arbeit nicht möglich.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren den Damen und Herren Prof. Dr.-Ing. Bemmerl, Prof. Dr. Brettel, Prof. Dr.-Ing. Kowalewski, Prof. Dr.-Ing. Lichter, Prof. Dr.-Ing. Nagl, PD. Dr. rer. nat Seibert, Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Dr. h.c. Thomas und PD. Dr. rer. nat. Unger in Aachen, Prof. Dr.-Ing. Birkel, Blusch, Prof. Dr.-Ing. Bonath, Prof. Borschel, Prof. Dr. Endl, Prof. Dr. Garbrecht, Prof. Dr. Gebler, Groh, Prof. Dr. Jitschin, Prof. Dr. Kausen, Prof. Dr.-Ing. Kempf, Prof. Dr.-Ing. Klös, Prof. Dr.-Ing. Münke, Prof. Dr.-Ing. Obermann, Dr. Olbrich, Prof. Oldenburg, Prof. Dr. Orlowski, Prof. Dr.-Ing. Probst, Prof. Dr.-Ing. Ricklefs, Schusser-Backhaus, Prof. Dr. Rinn, Schlapp, Prof. Dr.-Ing. Schmitz, Prof. Dr.-Ing. Slemeyer, Thies, Prof. Dr. rer. nat. Thüringer und Prof. Dr. Wüst in Gießen. PD. Dr. rer. physiol. Braun, Prof. Dr. Oberwinkler und Prof. Dr. Oliver in Marburg.

Lebenslauf

Ehrenwörtliche Erklärung